

1/6 - (C) FILE CAPLUS

STN CA Caesar accession number : 1790

AN - 2003:796661 CAPLUS

DN - 139:292498

TI - Preparation of N-phenyl-N-(4-piperidinyl)amide derivatives as peripheral analgesics

IN - Takahashi, Toshihiro; Kobayashi, Kunio; Yoshida, Shinichi; Ido,

Tsuyoshi; Mochiduki, Nobutaka; Yamakawa, Tomio; Shika, Iichi;

Kawasaki, Toru; Hirate, Kenji

PA - Nippon Chemiphar Co.,ltd., Japan

SO - PCT Int. Appl., 77 pp.

CODEN: PIXXD2

DT - Patent

LA - Japanese

PAN.CNT 1

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
------------	------	------	-----------------	------

PN - WO03082819 030328	A1	20031009	WO 2003-JP3948	
---------------------------	----	----------	----------------	--

W: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ,

, CH,

CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI,

, GD,

GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,

, KZ,

LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,

, MZ,

NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,

, SL,

TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,

, ZM,

ZW, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

RW: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW,

, BE,

BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,

, IT,

LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR, BF, BJ, CF, CG,
CI, CM,

GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
PRAI- JP 2002-98443 A 20020401

OS - MARPAT 139:292498

IT - 608536-05-6P 608536-06-7P 608536-07-8P
608536-08-9P

RL: PAC (Pharmacological activity); SPN (Synthetic preparation); THU

(Therapeutic use); BIOL (Biological study); PREP (Preparation); USES

(Uses)

(prepn. of

N-[.omega.- (4-acylamino-4-phenyl-1-piperidinyl)-.alpha.-phenylalkanoyl]amino acid derivs. as .mu.-opioid receptor

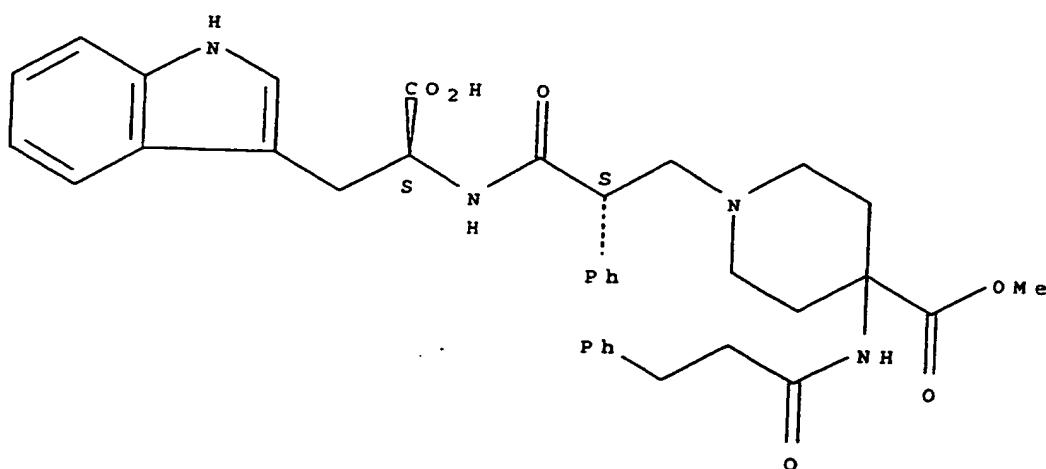
agonists and peripheral analgesics)

RN - 608536-05-6 CAPLUS

CN - L-Tryptophan, N-[(2S)-3-[4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxo-3-phenylpropyl)amino]-1-piperidinyl]-1-oxo-2-phenylpropyl] - (9CI) (CA

INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.

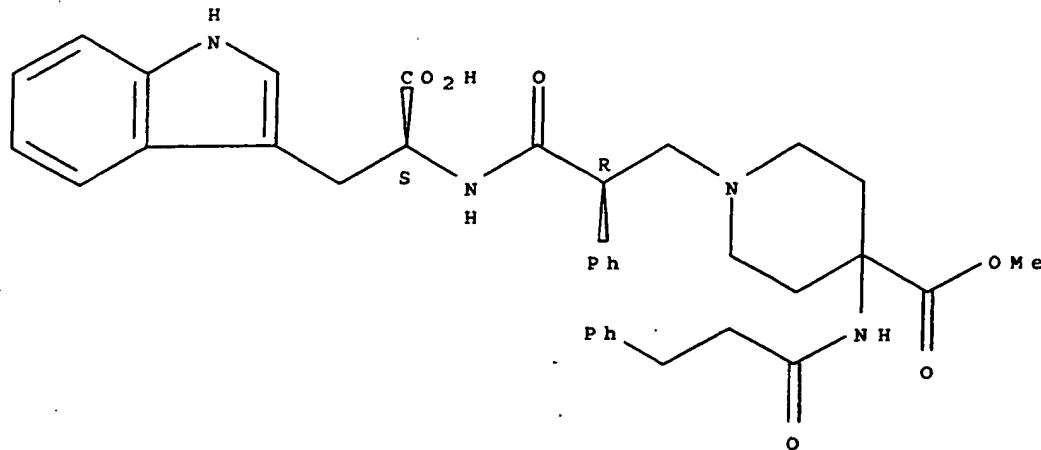


N 608536-06-7 CAPLUS

N L-Tryptophan, N-[(2R)-3-[4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxo-3-phenylpropyl)amino]-1-piperidinyl]-1-oxo-2-phenylpropyl] - (9CI) (CA

INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



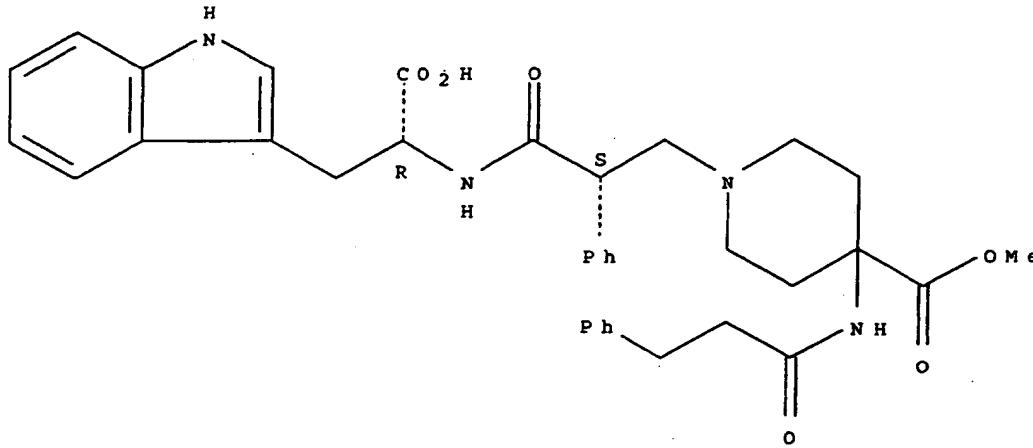
N 608536-07-8 CAPLUS

N D-Tryptophan, N-[(2S)-3-[4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxo-3-phenylpropyl)amino]-1-piperidinyl]-1-oxo-2-phenylpropyl]- (9CI)

(CA

INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



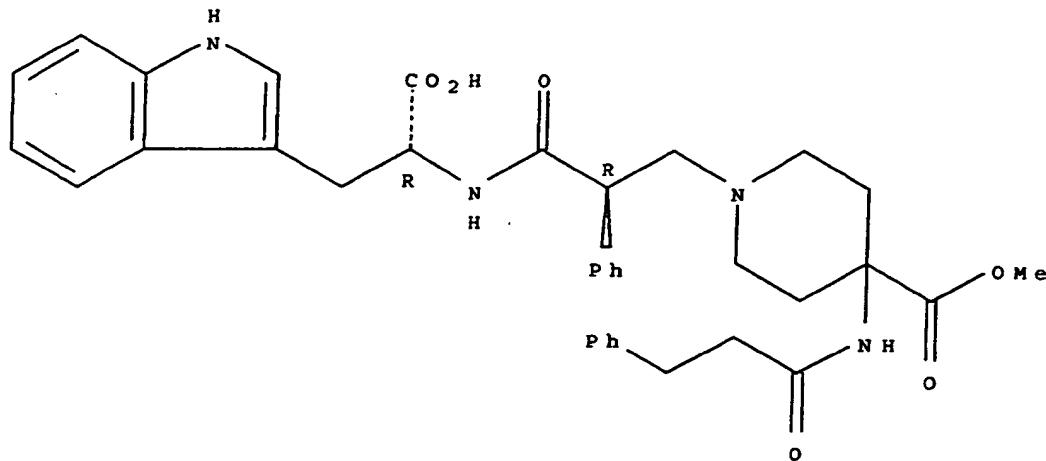
N 608536-08-9 CAPLUS

N D-Tryptophan, N-[(2R)-3-[4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxo-3-phenylpropyl)amino]-1-piperidinyl]-1-oxo-2-phenylpropyl]- (9CI)

(CA

INDEX NAME)

Absolute stereochemistry.



RE.CNT 14

THERE ARE 14 CITED REFERENCES AVAILABLE FOR THIS RECORD
ALL CITATIONS AVAILABLE IN THE RE FORMAT

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003年10月9日 (09.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/082819 A1

(51) 国際特許分類7: C07D 211/58, 211/66, 401/12, 409/12, A61K 31/4468, 31/454, 31/4535, A61P 29/00

(HIRATE, Kenji) [JP/JP]; 〒344-0025 埼玉県 春日部市 増田新田 407-9 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03948

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2003年3月28日 (28.03.2003)

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) 国際出願の言語: 日本語

規則4.17に規定する申立て:

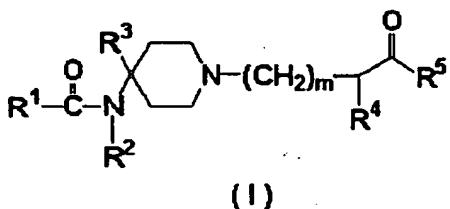
(26) 国際公開の言語: 日本語

- AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG) の指定のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))
- USのみのための発明者である旨の申立て (規則4.17(iv))

[統葉有]

(54) Title: N-PHENYL-N-(4-PIPERIDINYL)AMIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: N-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体



(57) Abstract: An N-phenyl-N-(4-piperidinyl)amide derivative represented by the following general formula (I): (I) (wherein R¹ represents C₁₋₆ alkyl, etc.; R² and R⁴ each represents optionally substituted phenyl; R³ represents hydrogen, C₂₋₈ alkoxy carbonyl, or methyl substituted by C₁₋₆ alkoxy; R⁵ represents a residue of an amino acid such as glycine, alanine, leucine, or phenylalanine; and m is 1 or 2) or a salt of the derivative; and a peripheral analgesic containing the derivative or salt as an active ingredient.

[統葉有]

WO 03/082819 A1

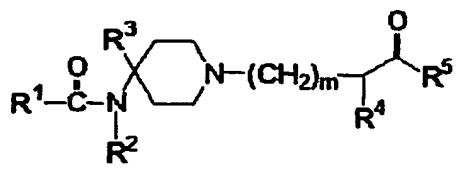


添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は次の一般式 (I) 、



(I)

(式中、R¹ は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基等を表し、R² 及びR⁴ は置換基を有していても良いフェニル基を表し、

R³ は水素原子、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基、又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基で置換されたメチル基を表し、

R⁵ はグリシン、アラニン、ロイシン、フェニルアラニン等のアミノ酸残基を表し、

そして、mは1又は2を表す。)

で表されるN-フェニル-N-(4-ビペリジニル)アミド誘導体又はその塩並びにこれを有効成分として含有する末梢性の鎮痛剤に関する。

明 細 書

N-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体

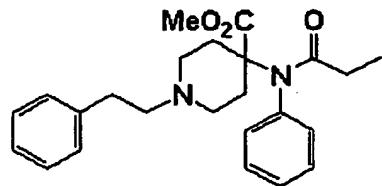
技術分野

本発明はN-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体又はその塩、並びにこれを有効成分として含有する鎮痛剤に関する。

背景技術

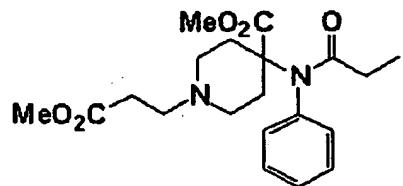
N-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体は、特開昭51-115478号公報、特開昭53-149980号公報、特開平2-292279号公報、又は特開平2-300167号公報などに多くの化合物が報告されており、それらが鎮痛作用を有することが知られている。

たとえば、特開昭51-115478号公報には、次式(A)、



A

また特開平2-300167号公報には、次式(B)、



B

で表されるN-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体が鎮痛活性を有する化合物として記載されている。

また、N-フェニル-N-(4-ビペリジニル)アミド誘導体の代表的化合物であるフェンタニルは鎮痛薬や麻酔補助薬として臨床上使用されている。これらN-フェニル-N-(4-ビペリジニル)アミド誘導体の鎮痛作用は、オピオイド受容体の一つである μ -受容体に対するアゴニスト作用によるものと考えられている。

μ -受容体アゴニストとしては、フェンタニル等のN-フェニル-N-(4-ビペリジニル)アミド誘導体のほかにモルヒネがよく知られている。しかしながら、これらの薬物は依存性、徐脈、呼吸抑制、消化管運動抑制等の副作用があり、副作用を軽減した新たな鎮痛剤の提供が求められている。

一方、 μ -受容体を介する鎮痛作用は中枢性と考えられていたが、最近、末梢の知覚神経終末にも μ -受容体が存在し、これを介した鎮痛機構が存在することが報告されている (C. Stein, Anesth. Analg., 1993, 76, 182-191; C. Stein, The New England Journal of Medicine, 1995, 332, 1685-1690; A. Herz, Progress in Brain Res., 1996, 110, 95-104.)。

かかる薬物としてはロペラミドが知られているが (D. L. Dehaven-Hudkinsら, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1999, 289, 494-502)、ロペラミドは強い消化管運動抑制作用を併せ持つており、止しや薬として臨床上使用されている。

後述する本発明化合物は、上述したフェンタニルやロペラミドとは明確な構造上の相違を有している。また本発明のN-フェニル-N-(4-ビペリジニル)アミド誘導体においてビペリジンの1位はアルキル基で置換されているが、このアルキル基の末端の炭素原子は更にフェニル基及びアミド結合を介してアミノ酸残基が結合している。一方、ビペリジンの1位のアルキル基に関し、上記式(A)記載の化合物では末端の炭素原子はフェニル基のみで置換されており、式(B)記載の化合物ではメトキシカルボニル基のみで置換されている。従って、本発明化合物はこれらの化合物とも構造上相違する。

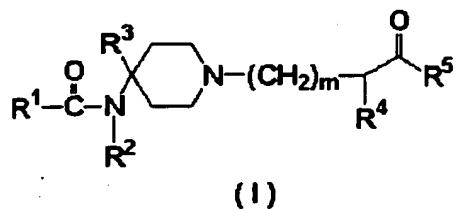
ところで、上記式（A）や式（B）記載の化合物やフェンタニルの鎮痛作用は中枢性と考えられている。

これに対し、末梢の μ -受容体に選択的に作用する薬物は、依存性、呼吸抑制等の中枢性の作用に基づく副作用がない鎮痛剤として期待される。

発明の開示

本発明の目的は鎮痛作用を有する新規なN-フェニル-N-(4-ピペリジニル)アミド誘導体又はその塩を提供することにある。

即ち、本発明は、次の一般式（I）で表される化合物、又はその塩に関する。



（式中、 R^1 は炭素数1～6のアルキル基、3～8員環のシクロアルキル基、又は炭素数1～6のアルコキシ基で置換された炭素数1～6のアルキル基を表し、 R^2 は1～3個のハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、又はハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルキル基から選択された基若しくは原子で置換されていても良いフェニル基を表し、 R^3 は水素原子、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、又は炭素数1～6のアルコキシ基で置換されたメチル基を表し、 R^4 は1～3個のハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、又はアミノ基から選択された基若しくは原子で置換されていても良いフェニル基を表し、 R^5 は置換されていても良いアミノ酸残基を表し、

そして、mは1又は2を表す。)

また、本発明は上記一般式(I)で表される化合物、又はその塩を有効成分として含有する鎮痛剤に関する。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式(I)で、R¹はメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数1～6のアルキル基、シクロプロピル基、シクロベンチル基、若しくはシクロヘキシル基等の3～8員環のシクロアルキル基、又はメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、若しくはペンチルオキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数1～6のアルキル基(エトキシエチル基又はメトキシメチル基など)を表す。

R²は1～3個の置換基で置換されていても良いフェニル基を表す。

ここで、フェニル基の置換基としては、フッ素原子、臭素原子、若しくは塩素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、若しくはペンチルオキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基、又は1～3個のフッ素原子、臭素原子若しくは塩素原子等のハロゲン原子で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数1～6のアルキル基(トリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、又は2-フルオロエチル基など)等が挙げられる。

R³は水素原子、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、若しくはブ

ロビルオキシカルボニル基等の炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、又はエトキシメチル基、若しくはメトキシメチル基等の炭素数1～6のアルコキシ基で置換されたメチル基を表す。

R^4 は1～3個の置換基で置換されていても良いフェニル基を表す。

ここでフェニル基の置換基として、フッ素原子、臭素原子、若しくは塩素原子等のハロゲン原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基、i-ブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基、若しくはペンチルオキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基、1～3個のフッ素原子、臭素原子若しくは塩素原子等のハロゲン原子で置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、若しくはペンチル基等の炭素数1～6のアルキル基（トリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-クロロエチル基、2-プロモエチル基、又は2-フルオロエチル基など）、ニトロ基、シアノ基、又はアミノ基等が挙げられる。

R^5 は置換されていても良いアミノ酸残基を表す。

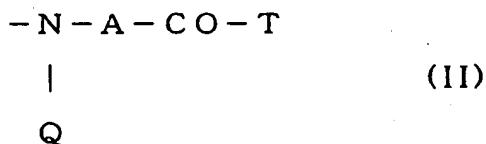
かかる置換されたアミノ酸残基としては、カルボキシル基がエステル、アミドに変換されたものやアミノ基の窒素原子がアルキル化されたものが挙げられる。

ここで、アミノ酸は α -アミノ酸、 β -アミノ酸、 γ -アミノ酸などが挙げられ、また天然アミノ酸、人工アミノ酸が挙げられる。

なお、アミノ酸残基はL-体でも、D-体でも良く、そのN末端が $-(C=O)-CH(R^4)-(CH_2)_m-$ のカルボニル炭素と結合している。

そして、mは1又は2を表す。

①また、本発明化合物としては、上記一般式(I)の化合物において、 R^5 が次の一般式(II)、



(式中、Aはアミノ酸からカルボキシル基とアミノ基を除いた部分を表し、Qは水素原子又は炭素数1～6のアルキル基を表し、そしてTはヒドロキシ基、炭素数2～10のアルコキシ基、アリール部分の炭素数が6～10でアルキレン部分の炭素数が1～6のアラルキルオキシ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、又は炭素数2～12のジアルキルアミノ基を表す。)

で表される化合物、又はその塩が好ましい。

②また本発明化合物としては、R⁵のアミノ酸残基がグリシン、N-アルキルグリシン、アラニン、β-アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、オキシプロリン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、チロシン、3-(2-ナフチル)アラニン、3-(3-ベンゾチエニル)アラニン、3-(4-ビフェニリル)アラニン若しくはγ-アミノ酪酸から選択された上記一般式(I)又は上記①記載の化合物又はその塩が好ましい。

③また本発明化合物としては、R²がフェニル基である上記一般式(I)又は上記①又は②記載の化合物又はその塩が好ましい。

④また本発明化合物としては、R⁴がフェニル基である上記一般式(I)又は上記①～③の何れかに記載の化合物又はその塩が好ましい。

⑤また本発明化合物としては、R³が炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、又は炭素数1～6のアルコキシ基で置換されたメチル基である上記一般式(I)又は上記①～④の何れかに記載の化合物又はその塩が好ましい。

⑥また本発明化合物としては、mが1である上記一般式(I)又は上記①～⑤の何れかに記載の化合物又はその塩が好ましい。

⑦また本発明化合物としては、R¹が炭素数1～6のアルキル基である上記一般式(I)又は上記①～⑥の何れかに記載の化合物又はその塩が好ましい。

上記一般式(I)又は上記①～⑦の何れかに記載の化合物又はその塩は鎮痛剤として使用される。

かかる鎮痛剤の作用は末梢性であることが好ましい。

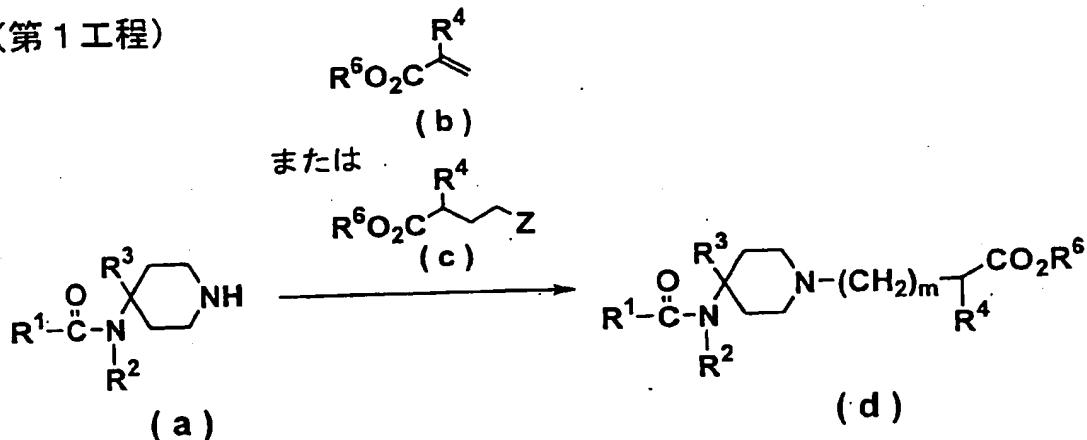
上記一般式 (I) で表される本発明化合物にはジアステレオマーや光学異性体等も存在する場合もあるが、これらの異性体も本発明に含まれる。

更にまた、本発明化合物としては塩酸、硫酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸等の無機酸、有機酸等との塩、並びにナトリウム塩、カリウム塩等の塩基性塩等の製薬学的に許容される塩も含まれる。

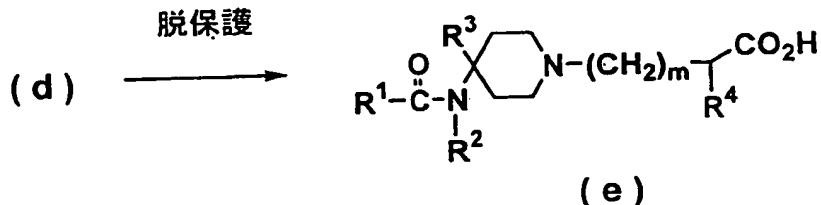
次に本発明化合物である一般式 (I) の化合物の製造方法を記載する。

1. 上記一般式 (I) の R^5 が、C末端がエステル又はアミドに変換されたアミノ酸残基である化合物 (R^5 が一般式 (II) で表される基の場合で、Tがアルコキシ基、アラルキルオキシ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基の場合)

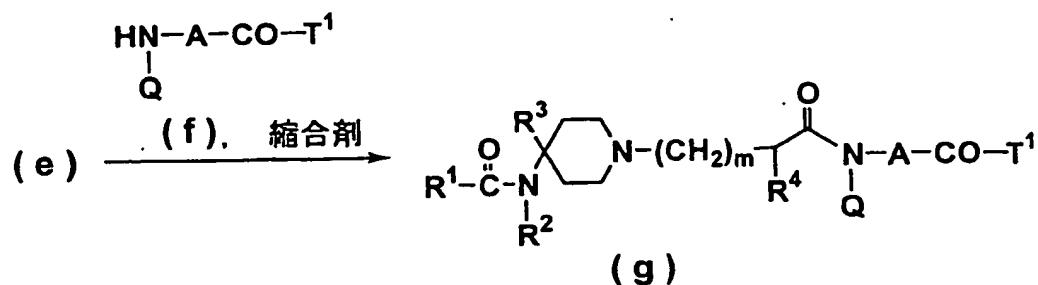
(第1工程)



(第2工程)



(第3工程)



(式中、R⁶はベンジル基、又は炭素数1～6のアルキル基（分枝可）を表し、Zは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メシルオキシ基、又はトシルオキシ基等の脱離基を表し、T¹はアルコキシ基、アラルキルオキシ基、アルキルアミノ基又はジアルキルアミノ基を表し、そしてR¹、R²、R³、R⁴、m、A及びQは前記と同じ)

1) 出発原料(a)は、公知の方法 (P. G. H. Van Daele et al., Arzneum.-Forsch. Drug Res., 1976, 26, 1521, D. L. Feldman and M. F. J. Brackeen, J. Org. Chem., 1990, 55, 4207など)、及びそれらに準じる方法により合成することができる。

2) 第1工程

①アセトニトリル等の反応に関与しない溶媒中、室温～80℃で、出発原料(a)と2-フェニルプロベン酸エステル(b)とのMichaeli反応により一般式(d)の化合物を合成できる(m=1の場合)。

②アセトニトリル、4-メチル-2-ペンタノン、N,N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基存在下、出

発原料 (a) と一般式 (c) で表されるハロゲン化物との反応により一般式 (d) の化合物を合成できる ($m = 2$ の場合)。反応温度は室温～100°Cである。なお、一般式 (c) で表されるハロゲン化物で、Zが塩素原子または臭素原子である場合には、ヨウ化ナトリウムまたはヨウ化カリウムを共存させることが好ましい。

3) 第2工程

① R^3 が炭素数2～6のアルコキシカルボニル基の場合：一般式 (d) の化合物で、 R^6 はベンジル基またはt-ブチル基であり、脱保護 ($-R^6$) は、メタノール、エタノール等の溶媒中パラジウム-炭素等を触媒とした接触還元 (ベンジル基の場合)、またはトリフルオロ酢酸等による酸処理 (t-ブチル基の場合) により行われる。

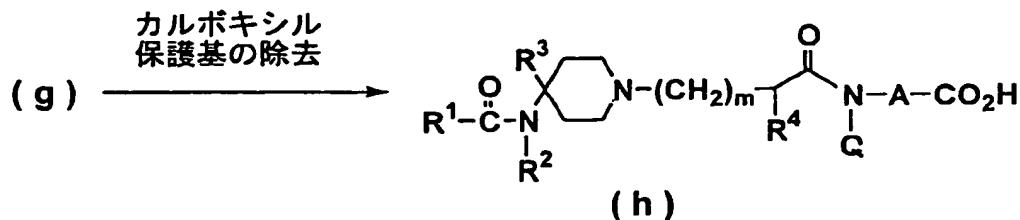
② R^3 が低級アルコキシカルボニル基以外 (すなわち、水素原子、低級アルコキシメチル基の場合)：一般式 (d) の化合物で、 R^6 はベンジル基、炭素数1～6のアルキル基のいずれでも良く、ベンジル基またはt-ブチル基の場合には、上記①の方法により脱保護 ($-R^6$) が行われる。 R^6 がt-ブチル基以外の炭素数1～6のアルキル基の場合には、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の水と混和する有機溶媒と水との混合溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の強塩基を作用させることにより脱保護 ($-R^6$) が行われる。この場合の反応温度は0～60°Cである。また、塩酸等による通常の酸加水分解反応を適用することもできる。この場合の反応温度は、20～120°Cである。

4) 第3工程

一般式 (g) で表される本発明化合物は、一般式 (e) の化合物とアミノ酸誘導体 (f) との縮合反応により得ることができる。この反応はジクロロメタン、N、N-ジメチルホルムアミド等の反応に関与しない溶媒中、1-ヒドロキシベンゾトリシアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等の添加剤存在下、または非存在下に、N、N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等の縮合剤を用いて行われる。反応温度は0～60°Cで、アミノ酸誘導体は α -アミノ酸の他に、 β -アラニ

ン、 γ -アミノ酪酸の誘導体が含まれる。 α -アミノ酸誘導体としてはL体、D体のいずれでも良い。アミノ酸誘導体が塩酸塩等の塩である場合には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の塩基を共存させる。また、 α -アミノ酸誘導体の側鎖の官能基が本工程において反応に関与する可能性がある場合には、これを保護基で保護したものを使用する。

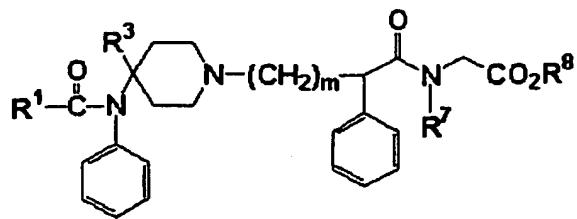
2. 上記一般式(I)のR⁵が、C末端が無保護のアミノ酸残基である化合物（R⁵が一般式(II)で表される基の場合で、Tがヒドロキシ基の場合）



（式中、R¹、R²、R³、R⁴、m、A及びQは前記と同じ）

上記1で得られた一般式(g)の化合物において、T¹がアルコキシ又はアラルキルオキシ基である化合物を使用し、上記1の第2工程と同様な方法を適用することにより、C末端が無保護の一般式(h)の本発明化合物を得ることができる。

かくして得られた本発明化合物の代表化合物例を次に示す。



(式中、R¹、R³、R⁷、R⁸及びmは表1及び2記載のものを表す。)

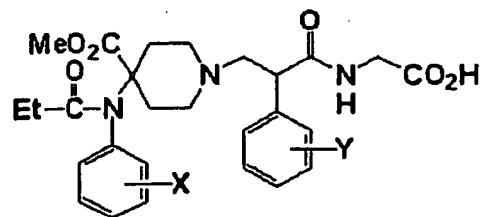
【表1】

R ¹	R ³	m	R ⁷	R ⁸
E t	H	1	H	t - B u
E t	H	1	H	H
E t	CO ₂ Me	1	H	t - B u
E t	CO ₂ Me	1	H	H
E t	CO ₂ Me	2	H	H
n - P r	CO ₂ Me	1	H	H
シクロプロピル	CO ₂ Me	1	H	H
CH ₂ OMe	CO ₂ Me	1	H	H
E t	CO ₂ E t	1	H	H

(表中、Meはメチル基を、Etはエチル基を、n - Prはn - プロピル基を、t - Buはt - プチル基を、そしてBnはベンジル基を表す。)

【表2】

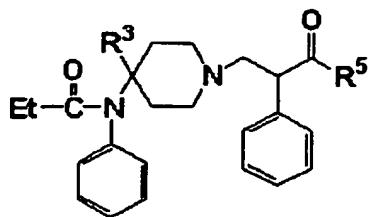
R ¹	R ³	m	R ⁷	R ⁸
E t	CH ₂ OMe	1	H	t-Bu
E t	CH ₂ OMe	1	H	H
E t	CH ₂ OMe	2	H	H
E t	CH ₂ OEt	1	H	H
E t	CO ₂ Me	1	Me	Bn
E t	CO ₂ Me	1	Me	H
E t	CO ₂ Me	1	E t	Bn
E t	CO ₂ Me	1	E t	H

本発明の代表化合物例 2

(式中、X及びYは表3記載のものを表す。)

【表3】

X	Y
2-F	H
4-F	H
3-OMe	H
4-Me	H
4-CF ₃	H
H	2-Me
H	3-OMe
H	3-NO ₂
H	3-NH ₂
H	3-CN
H	4-Cl
H	4-CF ₃
H	2, 4-Cl

本発明の代表化合物例 3

(式中、R³、R⁵及びR⁵のアミノ酸の立体配置は、表4～8記載のものを表す。)

【表4】

R ³	R ⁵	アミノ酸の立体配置
CO ₂ Me	-Ala	L
CH ₂ OMe	-Ala	L
CO ₂ Me	-Val	L
CO ₂ Me	-Leu-OBn	L
CO ₂ Me	-Leu	L
CO ₂ Me	-Leu	D
CH ₂ OMe	-Leu	L
CO ₂ Me	-Ile	L
CO ₂ Me	-Phe-OBn	L
CO ₂ Me	-Phe	L
CH ₂ OMe	-Phe	L

(表中、Alaはアラニン、Valはバリン、Leu-OBnはロイシンベンジルエステル、Leuはロイシン、Ileはイソロイシン、Phe-OBnはフェニルアラニンベンジルエステル、そしてPheはフェニルアラニンを表す。)

【表5】

R ³	R ⁵	アミノ酸の 立体配置
CO ₂ Me	-T y r -OBn	L
CO ₂ Me	-T y r	L
CO ₂ Me	-T y r	D
CH ₂ OMe	-T y r	L
CH ₂ OMe	-C y s	L
CO ₂ Me	-S e r -OBn	L
CO ₂ Me	-S e r	L
CO ₂ Me	-T h r	L
CO ₂ Me	-M e t	L
CO ₂ Me	-L y s	L
CH ₂ OMe	-L y s	L
CH ₂ OMe	-A r g	L
H	-A s p	L
CO ₂ Me	-A s p (OBn) -OBn	L
CO ₂ Me	-A s p	L
CO ₂ Me	-A s p	D
CH ₂ OMe	-A s p	L

(表中、T y r -OBnはチロシンベンジルエステル、T y rはチロシン、C y sはシステイン、S e r -OBnはセリンベンジルエステル、S e rはセリン、T h rはスレオニン、M e tはメチオニン、L y sはリジン、A r gはアルギニン、A s p (OBn) -OBnはアスパラギン酸ジベンジルエステル、そしてA s pはアスパラギン酸を表す。)

【表6】

R^3	R^5	アミノ酸の立体配置
CO_2Me	$-Glu(OBn)-OBn$	L
CO_2Me	$-Glu(OBn)-O^tBu$	L
CO_2Me	$-Glu(OBn)$	L
CO_2Me	$-Glu(O^tBu)-OBn$	L
CO_2Me	$-Glu-OBn$	L
CO_2Me	$-Glu$	L
CO_2Me	$-Glu(OBn)-OBn$	D
CO_2Me	$-Glu$	D
CH_2OMe	$-Glu(OBn)-OBn$	L
CH_2OMe	$-Glu$	L
CO_2Me	$-Gln-OEt$	L
CO_2Me	$-Gln-O^tBu$	L
CO_2Me	$-Gln-NEt_2$	L
CO_2Me	$-Gln$	L
CH_2OMe	$-Gln$	L

(表中、 $Glu(OBn)-OBn$ はグルタミン酸ジベンジルエステル、 $Glu(OBn)-O^tBu$ はグルタミン酸5-ベンジル-1- t -ブチルエステル、 $Glu(OBn)$ はグルタミン酸5-ベンジルエステル、 $Glu(O^tBu)-OBn$ はグルタミン酸1-ベンジル-5- t -ブチルエステル、 $Glu-OBn$ はグルタミン酸1-ベンジルエステル、 Glu はグルタミン酸、 $Gln-OEt$ はグルタミンエチルエステル、 $Gln-O^tBu$ はグルタミン t -ブチルエステル、 $Gln-NEt_2$ はグルタミンジエチルアミド、そして Gln はグルタミン

を表す。)

【表7】

R^3	R^5	アミノ酸の 立体配置
CO_2Me	$-Trp-OBn$	L
CO_2Me	$-Trp$	L
CO_2Me	$-Trp-OBn$	D
CO_2Me	$-Trp$	D
CH_2OMe	$-Trp$	L
CO_2Me	$-His$	L
CH_2OMe	$-His$	L
CO_2Me	$-Pro-OBn$	L
CO_2Me	$-Pro$	L
CO_2Me	$-NHCH_2CH_2CO_2Bn$	
CO_2Me	$-NHCH_2CH_2CO_2H$	
CH_2OMe	$-NHCH_2CH_2CO_2H$	
CH_2OMe	$-NH(CH_2)_3CO_2H$	
CO_2Me	$-NHCH(Ph)CO_2H$	L

(表中、 $Trp-OBn$ はトリプトファンベンジルエステル、 Trp はトリプトファン、 His はヒスチジン、 $Pro-OBn$ はプロリンベンジルエステル、そして Pro はプロリンを表す。)

【表8】

R^3	R^5	アミノ酸の立体配置
CO_2Me	$-Nal-OBn$	L
CO_2Me	$-Nal$	L
CO_2Me	$-4Hyp$	L
CO_2Me	$-Bip-OBn$	L
CO_2Me	$-Bip$	L
CO_2Me	$-3-(3-ベンゾチエニル)-Ala-O^tBu$	L
CO_2Me	$-3-(3-ベンゾチエニル)-Ala$	L

(表中、 $Nal-OBn$ は $3-(2-\text{ナフチル})\text{アラニンベンジルエステル}$ 、 Nal は $3-(2-\text{ナフチル})\text{アラニン}$ 、 $Bip-OBn$ は $3-(4-\text{ビフェニル})\text{アラニンベンジルエステル}$ 、 Bip は $3-(4-\text{ビフェニル})\text{アラニン}$ 、 $3-(3-\text{ベンゾチエニル})-Ala-O^tBu$ は $3-(3-\text{ベンゾチエニル})\text{アラニン}t-\text{ブチルエステル}$ 、 $3-(3-\text{ベンゾチエニル})-Ala$ は $3-(3-\text{ベンゾチエニル})\text{アラニン}$ 、 $4Hyp$ は $4-\text{ヒドロキシプロリン}$ を表す。)

次に本発明の薬理実験について述べる。

本発明化合物について、 $[^3H]\text{DAMGO}$ を用いた結合実験による μ -受容体に対する親和性及び酢酸ライジング試験による鎮痛作用について薬理実験を行ったところ、後記実施例50記載のように本発明化合物は μ -受容体に対する結合親和性を示し、優れた鎮痛作用を有することが明らかになった。(表9、10参照) また末梢性及び中枢(全身)性 μ -オピオイド受容体アンタゴニストによ

る拮抗試験から本発明化合物の鎮痛作用は末梢性であることが明らかになった。

(表1 1 参照)

従って、本発明の一般式(I)で表される化合物は、優れた鎮痛作用を有することから、鎮痛剤として有用である。しかもかかる鎮痛作用は末梢性であることから依存性、呼吸抑制等の中樞性の作用に基づく副作用がない鎮痛剤として期待される。

本発明化合物は、ヒトに対して経口投与により、又は非経口投与により投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における錠剤、カプセル剤、散剤、注射剤、坐薬、又は経皮剤等の剤型に製造することができる。

投与量は通常成人においては、本発明化合物を経口剤の場合には1日約0.01mg～1000mgを、注射剤の場合には約0.001mg～100mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、参考例及び実施例を挙げ、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

参考例 1

2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]プロピオン酸

(1) 2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]プロピオン酸メチル

4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン(302mg, 1.30mmol)のアセトニトリル(3mL)溶液に2-フェニルプロパン酸メチル(253mg, 1.56mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/

酢酸エチル=1/2)により精製し、表題化合物を白色結晶として得た(424mg、収率83%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz)

δ : 1.00 (3H, t, J=7Hz),
 1.2-1.4 (2H, m),
 1.7-1.8 (2H, m),
 1.90 (2H, q, J=7Hz),
 2.12 (1H, dt, J=2, 12Hz),
 2.27 (1H, dt, J=2, 12Hz),
 2.49 (1H, dd, J=4, 13Hz),
 2.8-2.9 (1H, m),
 2.9-3.0 (1H, m),
 3.15 (1H, dd, J=10, 13Hz),
 3.59 (3H, s),
 3.75 (1H, dd, J=4, 10Hz),
 4.5-4.7 (1H, m),
 7.0-7.1 (2H, m),
 7.2-7.4 (8H, m)

(2) 2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]プロピオン酸

上記の2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]プロピオン酸メチル(373mg, 0.945mmol)をTHF(12mL)、メタノール(4mL)及び水(4mL)の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム・1水和物(120mg, 2.86mmol)を加えた。室温で3時間攪拌後、反応混合物に1M塩酸(2.86mmol)を加え、減圧下に有機溶媒を留去した。得られた残留物を水(20mL)で希釈し、クロロホルムで4回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノ-

ル = 1.5 / 1) により精製し、表題化合物を淡黄色結晶として得た (3.31 mg
、収率 9.2%)。

¹ H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ : 1.00 (3H, t, J = 7 Hz),
1.4-1.6 (2H, m),
1.8-2.0 (4H, m),
2.37 (1H, dt, J = 2, 12 Hz),
2.56 (1H, dt, J = 2, 12 Hz),
2.62 (1H, dd, J = 4, 13 Hz),
3.11 (1H, t, J = 13 Hz),
3.0-3.2 (1H, m),
3.4-3.5 (1H, m),
3.67 (1H, dd, J = 4, 13 Hz),
4.7-4.8 (1H, m),
7.0-7.1 (2H, m),
7.1-7.2 (2H, m),
7.2-7.4 (6H, m)

参考例 2

3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸

(1) 2-フェニルプロベン酸ベンジル

2-フェニルプロベン酸 (3.98 mg, 2.69 mmol)、ベンジルアルコール (3.49 mg, 3.23 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (6.6 mg, 0.54 mmol) の無水ジクロロメタン (1.2 mL) 溶液に、氷冷下、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (6.10 mg, 2.96 mmol) を加えた。氷冷下で 0.5 時間、室温で 1.5 時間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮した。残留物に酢酸エチル及び 5% クエン酸水溶液を加えて 0.5 時間攪拌し、不溶物を濾別し、有機層を分取した。有機層は水、飽和重曹水及び飽和食塩

水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

減圧下に溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) により精製し、表題化合物を無色油状物として得た (567 mg、収率 88%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ : 5.28 (2H, s),
5.92 (1H, d, J = 1 Hz),
6.39 (1H, d, J = 1 Hz),
7.3-7.5 (10H, m)

(2) 3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸ベンジル

4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-4-カルボン酸メチル (393 mg, 1.35 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に 2-フェニルプロペン酸ベンジル (320 mg, 1.34 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) により精製し、表題化合物を白色結晶として得た (407 mg、収率 79%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ : 0.95 (3H, t, J = 7 Hz),
1.5-1.6 (2H, m),
1.86 (2H, q, J = 7 Hz),
2.1-2.2 (1H, m),
2.2-2.3 (1H, m),
2.40 (1H, dt, J = 2, 11 Hz),
2.5-2.6 (3H, m),
2.7-2.8 (1H, m),
3.15 (1H, dd, J = 11, 13 Hz),
3.77 (3H, s),

3. 81 (1H, dd, J = 4, 11 Hz),
 5. 05 (1H, d, J = 13 Hz),
 5. 08 (1H, d, J = 13 Hz),
 7. 2-7. 3 (12H, m),
 7. 4-7. 5 (3H, m)

(3) 3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸

上記の3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸ベンジル(479mg, 0.906mmol)のエタノール(10mL)溶液に10%パラジウム-炭素(48mg)加え、室温1気圧で2時間接触水素添加した。触媒を濾別後、濾液を減圧下に濃縮乾固し、表題化合物を淡黄色結晶として得た(398mg、収率100%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)
 δ: 0. 94 (3H, t, J = 7 Hz),
 1. 85 (2H, q, J = 7 Hz),
 1. 8-1. 9 (2H, m),
 2. 2-2. 3 (1H, m),
 2. 4-2. 5 (1H, m),
 2. 63 (1H, dd, J = 4, 13 Hz),
 2. 82 (1H, dt, J = 3, 12 Hz),
 2. 90 (1H, dt, J = 2, 12 Hz),
 3. 0-3. 1 (1H, m),
 3. 31 (1H, t, J = 13 Hz),
 3. 3-3. 4 (1H, m),
 3. 72 (1H, dd, J = 4, 13 Hz),
 3. 78 (3H, s),
 7. 1-7. 4 (10H, m)

参考例 3

3 - [4 - メトキシメチル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニルプロピオン酸

(1) 3 - [4 - メトキシメチル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニルプロピオン酸ベンジル

N - (4 - メトキシメチルピペリジン - 4 - イル) - N - フェニルプロピオンアミド (130 mg, 0.47 mmol) 及び 2 - フェニルプロベン酸ベンジル (141 ml, 0.49 mmol) を用い、参考例 2 の (2) と同様にして、表題化合物を無色油状物として得た (167 mg、収率 69%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.93 (3H, t, J = 7 Hz), 1.6 - 1.7 (2H, m), 1.81 (2H, q, J = 7 Hz), 2.1 - 2.2 (3H, m), 2.2 - 2.3 (1H, m), 2.5 - 2.6 (2H, m), 2.6 - 2.7 (1H, m) 3.15 (1H, dd, J = 10, 12 Hz), 3.40 (3H, s), 3.82 (1H, dd, J = 4, 10 Hz), 4.0 - 4.1 (2H, m), 5.06 (1H, d, J = 12 Hz), 5.12 (1H, d, J = 12 Hz), 7.2 - 7.4 (15H, m)

(2) 3 - [4 - メトキシメチル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニルプロピオン酸

上記で得た 3 - [4 - メトキシメチル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニルプロピオン酸ベンジル (103 mg, 0.20 mmol) 及び 10% パラジウム - 炭素 (10 mg) 用い、参考例 2 の (3) と同様にして接触水素添加して、表題化合物を白色粉末として得た (84 mg、収率 99%)。

mp : 120 - 125 °C

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 0.80 (3H, t, J =

7 Hz), 1. 5 - 1. 7 (2 H, m), 1. 71 (2 H, q, J = 7 Hz), 1. 9 - 2. 1 (2 H, m), 2. 2 - 2. 6 (4 H, m), 2. 7 - 2. 8 (1 H, m), 2. 99 (1 H, dd, J = 10, 12 Hz), 3. 33 (3 H, s), 3. 71 (1 H, dd, J = 5, 10 Hz), 3. 93 (1 H, d, J = 10 Hz), 3. 97 (1 H, d, J = 10 Hz), 7. 2 - 7. 4 (10 H, m)

実施例 1

[2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]プロピオニルアミノ]酢酸t-ブチル

参考例1の(2)で得た2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]プロピオン酸(114 mg, 0.30 mmol)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(38 mg, 0.33 mmol)のジクロロメタン(3 mL)溶液に、冰冷下、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(68 mg, 0.33 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物を冰冷し、グリシンt-ブチルエステル塩酸塩(54 mg, 0.33 mmol)及びトリエチルアミン(50 μ L, 0.36 mmol)を加え、冰冷下で0.5時間、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル及び重曹水で希釈し、不溶物を濾別した。有機層を分取し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)により精製し、表題化合物を淡黄色油状物として得た(39 mg)。

実施例 2

[2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]プロピオニルアミノ]酢酸

実施例1で得た[2-フェニル-3-[4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]プロピオニルアミノ]酢酸t-ブチル(39 mg)にトリフルオロ酢酸(1 mL)を加えた。室温で1時間攪拌後、反応混合物を減圧下

に濃縮し、残留物に酢酸エチルを加えて減圧濃縮する操作を3回繰り返した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール=10/1、続いて、クロロホルム／メタノール／水=80/20/1）により精製し、表題化合物を淡黄色粉末として得た（28mg）。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)

δ : 0.99 (3H, t, J=7 Hz),
 1.7-1.8 (2H, m),
 1.98 (2H, q, J=7 Hz),
 2.1-2.2 (2H, m),
 3.22 (1H, dd, J=4, 13 Hz),
 3.1-3.3 (2H, m),
 3.6-3.7 (2H, m),
 3.70 (1H, d, J=18 Hz),
 3.89 (1H, dd, J=11, 13 Hz),
 4.01 (1H, d, J=18 Hz),
 4.08 (1H, dd, J=4, 11 Hz),
 4.7-4.9 (1H, m),
 7.2-7.3 (2H, m),
 7.3-7.4 (5H, m),
 7.4-7.6 (3H, m)

実施例3

[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ]酢酸t-ブチル

参考例2の（3）で得た3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸（58mg, 0.132mmol）を用い、実施例1と同様にして、表題化合物を淡褐色油状物として得た（56mg）。

実施例 4

[[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペ
リジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニルアミノ] 酢酸

実施例 3 で得た [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニルアミノ] 酢酸 t - プチル (5.6 mg) を用い、実施例 2 と同様にして、表題化合物を微褐色粉末として得た (1.3 mg)。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)

δ : 0. 94 (3H, t, J = 7 Hz),
 1. 8 - 2. 0 (2H, m),
 1. 94 (2H, q, J = 7 Hz),
 2. 4 - 2. 6 (2H, m),
 3. 26 (1H, dd, J = 4, 13 Hz),
 3. 3 - 3. 6 (4H, m),
 3. 70 (1H, d, J = 18 Hz),
 3. 82 (3H, s),
 3. 89 (1H, dd, J = 11, 13 Hz),
 4. 01 (1H, d, J = 18 Hz),
 4. 08 (1H, dd, J = 4, 11 Hz),
 7. 3 - 7. 5 (7H, m),
 7. 5 - 7. 6 (3H, m)

実施例 5

N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - グルタミン酸ジ
ベンジルエステル

3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニルプロピオン酸 (6.6 mg, 0. 15 mmol)
 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (3.0 mg, 0. 20 mmol)、

及びL-グルタミン酸ジベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩(100mg, 0.20mmol)のジクロロメタン(4mL)溶液に、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(38mg, 0.20mmol)及びN-メチルモルホリン(50μL, 0.45mmol)を加えた。氷冷下で0.5時間、室温で18時間攪拌後、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチル及び重曹水で希釈した。有機層を分取し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/2)により精製し、表題化合物の一方のジアステレオマー(ジアステレオマーA:先に溶出)を45mg(収率40%)、ジアステレオマーAともう一方のジアステレオマー(ジアステレオマーB:後に溶出)の混合物(A/B=1/4)を60mg(収率53%)得た。

ジアステレオマーA:

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz)
 δ : 0.96 (3H, t, J=7Hz),
 1.6-1.8 (2H, m),
 1.86 (2H, q, J=7Hz),
 1.9-2.0 (1H, m),
 2.1-2.7 (9H, m),
 2.8-2.9 (1H, m),
 2.95 (1H, dd, J=11, 13Hz),
 3.56 (1H, dd, J=4, 11Hz),
 3.78 (3H, s),
 4.68 (1H, dt, J=5, 8Hz),
 5.07 (1H, d, J=13Hz),
 5.09 (1H, d, J=12Hz),
 5.10 (1H, d, J=13Hz),
 5.15 (1H, d, J=12Hz),
 7.1-7.2 (2H, m),

7. 2 - 7. 4 (18 H, m),
9. 0 6 (1 H, d, J = 8 Hz)

実施例 6

N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - グルタミン酸

ジアステレオマーA

実施例 5 で得た N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - グルタミン酸ジベンジルエステル のジアステレオマーA (37 mg, 0.050 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に 10% パラジウム - 炭素 (4 mg) 加え、室温 1 気圧で 21 時間接触水素添加した。反応混合物にメタノール (2 mL) を加えて加熱することにより、析出した生成物を溶解し、触媒を濾別した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物にイソプロピルアルコール (2 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。析出した結晶を濾取し、イソプロピルアルコールで洗浄し、減圧乾燥して表題化合物を白色粉末として得た (24 mg、収率 86%)。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz)

δ : 0. 9 3 (3 H, t, J = 7 Hz),
1. 9 2 (2 H, q, J = 7 Hz),
1. 9 - 2. 1 (3 H, m),
2. 2 - 2. 4 (5 H, m),
2. 9 0 (1 H, dd, J = 4, 13 Hz),
2. 9 - 3. 2 (3 H, m),
3. 4 - 3. 5 (1 H, m),
3. 6 3 (1 H, dd, J = 11, 13 Hz),
3. 7 9 (3 H, s),
3. 9 8 (1 H, dd, J = 4, 11 Hz),
4. 3 3 (1 H, dd, J = 4, 9 Hz),
7. 2 - 7. 5 (10 H, m)

実施例 7

N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - ロイシンベンジルエステル

3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニルプロピオン酸 (88 mg, 0.20 mmol) 及び L - ロイシンベンジルエステル p - トルエンスルホン酸塩 (102 mg, 0.26 mmol) を用い、実施例 5 と同様にして表題化合物の粗体を得た。この粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 2) により精製し、表題化合物の一方のジアステレオマー (ジアステレオマー A : 先に溶出) を 37 mg (収率 29%)、もう一方のジアステレオマー (ジアステレオマー B : 後に溶出) を 20 mg (収率 16%) 得た。また、ジアステレオマー混合物 (A / B = 1 / 1.4) を 61 mg (収率 48%) 得た。

ジアステレオマー A :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ : 0.86 (3H, d, J = 6 Hz),
 0.90 (3H, d, J = 6 Hz),
 0.97 (3H, t, J = 7 Hz),
 1.4 - 1.8 (5H, m),
 1.87 (2H, q, J = 7 Hz),
 2.2 - 2.3 (1H, m),
 2.3 - 2.6 (5H, m),
 2.8 - 2.9 (1H, m),
 2.97 (1H, dd, J = 11, 13 Hz),
 3.58 (1H, dd, J = 4, 11 Hz),
 3.78 (3H, s),
 4.63 (1H, dt, J = 5, 8 Hz),
 5.07 (1H, d, J = 13 Hz),

5. 15 (1H, d, J = 13 Hz),
 7. 1-7. 5 (15H, m),
 8. 90 (1H, d, J = 8 Hz)

ジアステレオマーB:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)
 δ: 0. 84 (3H, d, J = 6 Hz),
 0. 86 (3H, d, J = 6 Hz),
 0. 96 (3H, t, J = 7 Hz),
 1. 4-1. 7 (4H, m),
 1. 7-1. 8 (1H, m),
 1. 87 (2H, q, J = 7 Hz),
 2. 2-2. 4 (3H, m),
 2. 48 (1H, dd, J = 4, 13 Hz),
 2. 5-2. 7 (2H, m),
 2. 8-2. 9 (1H, m),
 2. 97 (1H, dd, J = 11, 13 Hz),
 3. 55 (1H, dd, J = 4, 11 Hz),
 3. 78 (3H, s),
 4. 67 (1H, dt, J = 5, 8 Hz),
 5. 09 (1H, d, J = 12 Hz),
 5. 17 (1H, d, J = 12 Hz),
 7. 1-7. 5 (15H, m),
 8. 80 (1H, d, J = 8 Hz)

実施例 8

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリシン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-ロイシン

実施例 7 で得たN-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロ

ピオニルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2-フェニル] プロピオニル] -L-ロイシンベンジルエステルのジアステレオマーA (37 mg, 0.058 mmol) のエタノール (2 mL) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (4 mg) 加え、室温 1 気圧で 6 時間接触水素添加した。触媒を濾別後、濾液を減圧下に濃縮乾固し、表題化合物のジアステレオマーAを白色粉末として得た (32 mg, 収率 100%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ : 0.84 (3H, d, J = 6 Hz),
 0.88 (3H, d, J = 6 Hz),
 0.94 (3H, t, J = 7 Hz),
 1.3 - 1.6 (3H, m),
 1.84 (2H, q, J = 7 Hz),
 1.7 - 1.9 (2H, m),
 2.1 - 2.3 (2H, m),
 2.6 - 3.1 (5H, m),
 3.48 (1H, br dd),
 3.78 (3H, s),
 4.0 - 4.1 (1H, m),
 4.2 - 4.3 (1H, m),
 7.1 - 7.4 (10H, m),
 7.80 (1H, br d)

表題化合物のジアステレオマーBも、対応するベンジルエステル (20 mg, 0.031 mmol) から同様にして、白色粉末として得た (17 mg, 収率 100%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ : 0.77 (6H, d, J = 6 Hz),
 0.95 (3H, t, J = 7 Hz),
 1.2 - 1.7 (3H, m),
 1.8 - 2.2 (5H, m),

2. 3 - 2. 5 (1 H, m),
 2. 7 - 2. 9 (1 H, m),
 2. 8 - 3. 1 (2 H, m),
 3. 2 - 3. 4 (2 H, m),
 3. 5 - 3. 6 (1 H, m),
 3. 7 8 (3 H, s),
 4. 2 - 4. 4 (2 H, m),
 7. 2 - 7. 5 (1 1 H, m)

実施例 9

N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - セリンベンジルエステル

3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニルプロピオン酸 (6.6 mg, 0.15 mmol) 及び L - セリンベンジルエステル塩酸塩 (4.7 mg, 0.20 mmol) を用い、実施例 5 と同様にして表題化合物を無色油状のジアステレオマー混合物 (ジアステレオマー A / ジアステレオマー B = 1 / 1) として得た (9.3 mg、収率 100%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)
 δ : 0. 9 5 (3 H, t, J = 7 Hz),
 1. 6 - 1. 9 (2 H, m),
 1. 8 6 (2 H, q, J = 7 Hz),
 2. 2 - 2. 7 (6 H, m),
 2. 8 - 2. 9 (1 H, m),
 2. 9 6 (0. 5 H, t, J = 12 Hz),
 3. 0 7 (0. 5 H, t, J = 12 Hz),
 3. 6 - 3. 7 (1 H, m),
 3. 7 7 (3 H, s),

- 3. 8 - 3. 9 (2 H, m),
- 4. 6 - 4. 7 (1 H, m),
- 5. 1 4 (1 H, d, J = 1 2 H z),
- 5. 1 9 (1 H, d, J = 1 2 H z),
- 7. 1 - 7. 4 (1 5 H, m),
- 8. 6 0 (0. 5 H, d, J = 7 H z),
- 9. 2 2 (0. 5 H, d, J = 7 H z)

実施例 1 0

N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - セリン

実施例 9 で得た N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - セリンベンジルエステルのジアステレオマー混合物 (9 3 m g, 0. 1 5 m m o l) を用い、実施例 8 と同様にして、表題化合物を白色粉末として得た (5 1 m g、収率 6 5 %)。

¹H NMR (CD₃OD, 4 0 0 M H z)

- δ : 0. 9 2 5 (1. 5 H, t, J = 7 H z),
- 0. 9 2 9 (1. 5 H, t, J = 7 H z),
- 1. 9 0 (1 H, q, J = 7 H z),
- 1. 9 1 (1 H, q, J = 7 H z),
- 1. 9 - 2. 1 (2 H, m),
- 2. 3 - 2. 5 (2 H, m),
- 3. 0 - 3. 9 (8 H, m),
- 3. 7 9 (3 H, s),
- 4. 2 - 4. 3 (2 H, m),
- 7. 3 - 7. 5 (1 0 H, m)

実施例 1 1

3 - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニルアミノ] プロピオン酸ベンジル

3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニルプロピオン酸 (6.6 mg, 0.15 mmol) 及び β - アラニンベンジルエステル p - トルエンスルホン酸塩 (4.7 mg, 0.20 mmol) を用い、実施例 5 と同様にして表題化合物を無色油状物として得た (5.8 mg、収率 64%)。

実施例 1 2

3 - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニルアミノ] プロピオン酸

実施例 1 1 で得た 3 - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニルアミノ] プロピオン酸ベンジル (5.6 mg, 0.093 mmol) を用い、実施例 6 と同様にして、表題化合物を白色粉末として得た (3.9 mg、収率 83%)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

δ : 0.94 (3H, t, J = 7 Hz),
 1.8 - 2.0 (2H, m),
 1.84 (2H, q, J = 7 Hz),
 2.2 - 2.4 (4H, m),
 2.8 - 3.1 (4H, m),
 3.2 - 3.4 (3H, m),
 3.67 (1H, dd, J = 8, 13 Hz),
 3.79 (3H, s),
 4.3 - 4.4 (1H, m),
 7.2 - 7.8 (12H, m)

実施例 1 3 ~ 2 7

参考例2の(3)で得た3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ペペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸及びそれに対応するアミノ酸エステルの塩酸塩またはp-トルエンスルホン酸塩を用い、実施例5と同様にして以下の化合物を得た。なお、ジアステレオマー分離はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより行い、先に溶出した方をジアステレオマーA、後に溶出した方をジアステレオマーBとした。

実施例13

N-メチル-N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ペペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]グリシンベンジルエステル

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.95 (3H, t, J = 7 Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.85 (2H, q, J = 7 Hz), 2.0-2.3 (2H, m), 2.3-2.7 (5H, m), 2.95 (0.6H, s), 2.97 (2.4H, s), 3.23 (0.2H, dd, J = 8, 13 Hz), 3.29 (0.8H, dd, J = 8, 13 Hz), 3.7-3.8 (0.2H, m), 3.78 (3H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.09 (1H, d, J = 17 Hz), 4.17 (0.8H, d, J = 17 Hz), 4.94 (0.2H, d, J = 12 Hz), 4.98 (0.2H, d, J = 12 Hz), 5.09 (0.8H, d, J = 12 Hz), 5.13 (0.8H, d, J = 12 Hz), 7.1-7.5 (15H, m)

実施例14

N-エチル-N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ペペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]グリシンベンジルエステル

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.9-1.0 (6H, m), 1.5-1.6 (2H, m), 1.8-1.9 (3H, m), 2.1-2.6 (6H, m), 3.1-3.5 (3H, m), 3.76 (2.4H, s), 3.

7.7 (0.6 H, s), 3.9-4.2 (3 H, m), 5.00 (0.4 H, s), 5.10 (1.6 H, s), 7.1-7.4 (15 H, m)

実施例 15

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル-L-フェニルアラニンペンジルエステル

ジアステレオマーA:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.96 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.3-1.5 (1 H, m), 1.7-1.8 (1 H, m), 1.86 (2 H, q, J = 7 Hz), 2.0-2.1 (1 H, m), 2.1-2.2 (1 H, m), 2.3-2.5 (3 H, m), 2.39 (1 H, dd, J = 4, 13 Hz), 2.77 (1 H, dd, J = 11, 13 Hz), 2.8-2.9 (1 H, m), 3.05 (1 H, dd, J = 6, 14 Hz), 3.14 (1 H, dd, J = 6, 14 Hz), 3.54 (1 H, dd, J = 4, 11 Hz), 3.76 (3 H, s), 5.00 (1 H, ddd, J = 6, 6, 8 Hz), 5.14 (1 H, d, J = 12 Hz), 5.21 (1 H, d, J = 12 Hz), 6.9-7.5 (20 H, m), 9.22 (1 H, d, J = 8 Hz)

ジアステレオマーB:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.96 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.3-1.5 (1 H, m), 1.6-1.7 (1 H, m), 1.85 (2 H, q, J = 7 Hz), 2.0-2.1 (1 H, m), 2.2-2.5 (5 H, m), 2.6-2.7 (1 H, m), 2.96 (1 H, dd, J = 11, 13 Hz), 2.98 (1 H, dd, J = 6, 14 Hz), 3.11 (1 H, dd, J = 6, 14 Hz), 3.51 (1 H, dd, J = 4, 11 Hz), 3.76 (3 H, s), 4.90 (1 H, ddd, J = 6, 6, 7 Hz), 5.06 (1 H, d, J = 12 Hz), 5.14 (1 H, d, J = 12 Hz), 6.8-6.9 (2 H, m), 7.1-7.4 (18 H, m), 8.68 (1 H, d, J =

7 Hz)

実施例 16

N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-チロシンベンジルエステル

ジアステレオマー混合物 (A/B = 1/1) :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.97 (3H, t, J = 7 Hz), 1.3-2.6 (11H, m), 2.8-3.2 (4H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.9-5.2 (3H, m), 6.7-7.4 (19H, m), 9.11 (0.5H, d, J = 8 Hz), 9.18 (0.5H, d, J = 8 Hz)

実施例 17

N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-アスパラギン酸ジベンジルエステル

ジアステレオマー混合物 :

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.97 (3H, t, J = 7 Hz), 1.6-1.9 (1.5H, m), 1.87 (2H, q, J = 7 Hz), 2.0-2.1 (0.5H, m), 2.2-3.1 (10H, m), 3.50 (0.5H, dd, J = 4, 12 Hz), 3.56 (0.5H, dd, J = 4, 11 Hz), 3.76 (1.5H, s), 3.77 (1.5H, s), 4.9-5.2 (5H, m), 7.0-7.4 (20H, m), 9.43 (0.5H, d, J = 8 Hz), 9.63 (0.5H, d, J = 8 Hz)

実施例 18

N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-D-グルタミン酸ジ

ベンジルエステル

ジアステレオマーA:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.96 (3H, t, J = 7 Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 1.86 (2H, q, J = 7 Hz), 1.9-2.0 (1H, m), 2.1-2.7 (9H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3.56 (1H, d, J = 4, 11 Hz), 3.78 (3H, s), 4.68 (1H, dt, J = 5, 8 Hz), 5.07 (1H, d, J = 13 Hz), 5.09 (1H, d, J = 12 Hz), 5.10 (1H, d, J = 13 Hz), 5.15 (1H, d, J = 12 Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.4 (18H, m), 9.04 (1H, d, J = 8 Hz)

ジアステレオマーB:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.96 (3H, t, J = 7 Hz), 1.5-1.8 (2H, m), 1.86 (2H, q, J = 7 Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 2.1-2.6 (9H, m), 2.8-2.9 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3.53 (1H, d, J = 4, 11 Hz), 3.77 (3H, s), 4.68 (1H, dt, J = 5, 8 Hz), 5.07 (2H, s), 5.08 (1H, d, J = 12 Hz), 5.15 (1H, d, J = 12 Hz), 7.0-7.4 (20H, m), 8.95 (1H, d, J = 8 Hz)

実施例19

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸5-ベンジル-1-t-ブチルエステル

ジアステレオマーA:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.96 (3H, t, J = 7 Hz), 1.44 (9H, s), 1.7-2.0 (3H, m), 1.86 (2H

, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 2. 1 - 2. 7 (9H, m), 2. 8 - 3. 0 (1H, m), 2. 98 (1H, dd, $J = 11, 13 \text{ Hz}$), 3. 58 (1H, dd, $J = 4, 11 \text{ Hz}$), 3. 78 (3H, s), 4. 51 (1H, ddd, $J = 7, 5, 8 \text{ Hz}$), 5. 09 (1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 5. 13 (1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 7. 1 - 7. 2 (2H, m), 7. 2 - 7. 5 (13H, m), 8. 72 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$)

実施例 2 0

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸1-ベンジル-5-t-ブチルエステル

ジアステレオマーA:

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0. 96 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1. 42 (9H, s), 1. 6 - 1. 8 (1H, m), 1. 8 - 2. 0 (1H, m), 1. 87 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 2. 1 - 2. 4 (5H, m), 2. 50 (1H, dd, $J = 4, 13 \text{ Hz}$), 2. 5 - 2. 7 (2H, m), 2. 8 - 2. 9 (1H, m), 2. 99 (1H, dd, $J = 11, 13 \text{ Hz}$), 3. 58 (1H, dd, $J = 4, 11 \text{ Hz}$), 3. 78 (3H, s), 4. 64 (1H, ddd, $J = 5, 7, 8 \text{ Hz}$), 5. 08 (1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 5. 16 (1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 7. 1 - 7. 2 (2H, m), 7. 2 - 7. 5 (13H, m), 8. 97 (1H, d, $J = 7 \text{ Hz}$)

実施例 2 1

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミンt-ブチルエステル

ジアステレオマー混合物:

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0. 96 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1. 45 (9H, s), 1. 5 - 2. 0 (3H, m), 1. 86 (1H

, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 1. 87 (1H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 2. 0-2. 7 (9H, m), 2. 8-2. 9 (1H, m), 3. 02 (0. 5H, t, $J = 12 \text{ Hz}$), 3. 09 (0. 5H, t, $J = 12 \text{ Hz}$), 3. 5-3. 7 (1H, m), 3. 78 (3H, s), 4. 4-4. 5 (1H, m), 5. 24 (0. 5H, br s), 5. 32 (0. 5H, br s), 6. 57 (0. 5H, br s), 6. 80 (0. 5H, br s), 7. 1-7. 5 (10H, m), 8. 48 (0. 5H, br d, $J = 7 \text{ Hz}$), 9. 02 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$)

実施例 22

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル-L-トリプトファンベンジルエステル

ジアステレオマーA:

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0. 96 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1. 2-1. 3 (1H, m), 1. 6-1. 9 (5H, m), 1. 9-2. 1 (1H, m), 2. 1-2. 4 (3H, m), 2. 57 (1H, t, $J = 12 \text{ Hz}$), 2. 7-2. 8 (1H, m), 3. 29 (1H, dd, $J = 4, 15 \text{ Hz}$), 3. 34 (1H, dd, $J = 5, 15 \text{ Hz}$), 3. 51 (1H, dd, $J = 4, 12 \text{ Hz}$), 3. 72 (3H, s), 5. 1-5. 2 (1H, m), 5. 14 (1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 5. 24 (1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 6. 64 (1H, d, $J = 2 \text{ Hz}$), 7. 0-7. 6 (19H, m), 7. 74 (1H, br s), 9. 35 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$)

ジアステレオマーB:

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1. 00 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1. 5-1. 7 (2H, m), 1. 81 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 1. 8-1. 9 (1H, m), 2. 1-2. 5 (6H, m), 2. 88 (1H, t, $J = 12 \text{ Hz}$), 3. 30 (1H, dd, $J = 4, 15 \text{ Hz}$), 3. 44 (1H, dd, $J = 6, 15 \text{ Hz}$), 3. 5-3. 6 (1H, m), 3. 73 (3H

, s), 4. 9 - 5. 1 (1H, m), 5. 05 (1H, d, J = 12 Hz), 5. 14 (1H, d, J = 12 Hz), 6. 69 (1H, br d, J = 7 Hz), 6. 76 (1H, d, J = 2 Hz), 7. 0 - 7. 5 (18H, m), 8. 45 (1H, br s), 9. 44 (1H, br d, J = 7 Hz)

実施例 2 3

N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-D-トリプトファンペンジルエステル

ジアステレオマーA:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0. 96 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 2 - 1. 3 (1H, m), 1. 6 - 1. 9 (5H, m), 1. 9 - 2. 1 (1H, m), 2. 1 - 2. 4 (3H, m), 2. 56 (1H, t, J = 12 Hz), 2. 7 - 2. 8 (1H, m), 3. 29 (1H, dd, J = 4, 15 Hz), 3. 34 (1H, dd, J = 5, 15 Hz), 3. 51 (1H, dd, J = 4, 12 Hz), 3. 72 (3H, s), 5. 1 - 5. 2 (1H, m), 5. 14 (1H, d, J = 12 Hz), 5. 24 (1H, d, J = 12 Hz), 6. 63 (1H, d, J = 2 Hz), 7. 0 - 7. 6 (19H, m), 7. 60 (1H, br s), 9. 31 (1H, d, J = 8 Hz)

ジアステレオマーB:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0. 98 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 5 - 1. 9 (4H, m), 1. 9 - 2. 5 (7H, m), 2. 87 (1H, t, J = 12 Hz), 3. 27 (1H, dd, J = 4, 15 Hz), 3. 42 (1H, dd, J = 6, 15 Hz), 3. 5 - 3. 6 (1H, m), 3. 74 (3H, s), 4. 9 - 5. 1 (1H, m), 5. 06 (1H, d, J = 12 Hz), 5. 14 (1H, d, J = 12 Hz), 6. 68 (1H, d, J = 2 Hz), 6. 87 (1H, br d, J = 7 Hz), 7. 0 - 7. 5 (18H, m), 8. 10 (1H, br s), 9. 27 (1H, d, J = 7 Hz)

実施例 2 4

N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - プロリンベンジルエステル

ジアステレオマーA :

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.95 (3H, t, J = 7 Hz), 1.5 - 1.7 (2H, m), 1.83 (2H, q, J = 7 Hz), 1.7 - 2.1 (5H, m), 2.1 - 2.3 (2H, m), 2.4 - 2.7 (5H, m), 3.2 - 3.4 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.85 (1H, dd, J = 5, 8 Hz), 4.46 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 5.11 (1H, d, J = 13 Hz), 5.16 (1H, d, J = 13 Hz), 7.1 - 7.5 (15H, m)

ジアステレオマーB :

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.95 (3H, t, J = 7 Hz), 1.5 - 1.7 (2H, m), 1.85 (2H, q, J = 7 Hz), 1.7 - 2.7 (12H, m), 3.2 - 3.4 (2H, m), 3.5 - 3.6 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.5 - 4.6 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.1 - 7.5 (15H, m)

実施例 2 5

N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - 3 - (2 - ナフチル) - L - アラニンベンジルエステル

ジアステレオマーA :

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.95 (3H, t, J = 7 Hz), 1.1 - 1.3 (1H, m), 1.5 - 1.7 (1H, m), 1.82 (2H, q, J = 7 Hz), 1.8 - 2.0 (1H, m), 2.1 - 2.3 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 5.11 (1H, d, J = 13 Hz), 5.16 (1H, d, J = 13 Hz), 7.1 - 7.5 (15H, m)

H, m), 2.34 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 2.7-2.9 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 5, 13 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 3.73 (3H, s), 5.0-5.2 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 12 Hz), 5.22 (1H, d, J = 12 Hz), 6.9-7.8 (22H, m), 9.31 (1H, d, J = 8 Hz).

ジアステレオマーB:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.94 (3H, t, J = 7 Hz), 1.0-1.2 (1H, m), 1.4-1.6 (1H, m), 1.76 (2H, q, J = 7 Hz), 1.8-2.0 (1H, m), 2.1-2.5 (5H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 2.92 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 5, 13 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 3.73 (3H, s), 4.9-5.1 (1H, m), 5.00 (1H, d, J = 12 Hz), 5.16 (1H, d, J = 12 Hz), 6.7-7.8 (22H, m), 8.99 (1H, d, J = 8 Hz).

実施例26

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-3-(4-ビフェニリル)-L-アラニンベンジルエステル

ジアステレオマーA:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.94 (3H, t, J = 7 Hz), 1.40 (1H, dt, J = 4, 12 Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 1.83 (2H, q, J = 7 Hz), 1.9-2.0 (1H, m), 2.1-2.5 (5H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.11 (1H, dd, J = 5, 14 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 6, 14 Hz), 3.57

(1 H, dd, J = 4, 11 Hz), 3.74 (3 H, s), 5.0-5.1 (1 H, m), 5.14 (1 H, d, J = 12 Hz), 5.24 (1 H, d, J = 12 Hz), 7.0-7.5 (20 H, m), 9.31 (1 H, d, J = 8 Hz)

ジアステレオマーB：

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.88 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.42 (1 H, dt, J = 4, 13 Hz), 1.6-1.9 (3 H, m), 1.9-2.1 (1 H, m), 2.3-2.5 (5 H, m), 2.7-2.8 (1 H, m), 2.97 (1 H, t, J = 11 Hz), 3.05 (1 H, dd, J = 5, 14 Hz), 3.18 (1 H, dd, J = 6, 14 Hz), 3.56 (1 H, dd, J = 4, 11 Hz), 3.74 (3 H, s), 4.9-5.0 (1 H, m), 5.03 (1 H, d, J = 12 Hz), 5.16 (1 H, d, J = 12 Hz), 6.96 (2 H, d, J = 18 Hz), 7.04 (1 H, br d, J = 6 Hz), 7.13 (2 H, br d, J = 7 Hz), 7.2-7.6 (15 H, m), 8.89 (1 H, d, J = 7 Hz)

実施例 27

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-3-(3-ベンゾチエニル)-L-アラニンt-ブチルエステル

ジアステレオマーA：

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0.95 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.3-1.5 (1 H, m), 1.45 (9 H, s), 1.7-1.8 (2 H, m), 1.85 (2 H, q, J = 7 Hz), 1.9-2.0 (1 H, m), 2.1-2.4 (4 H, m), 2.53 (1 H, t, J = 12 Hz), 2.8-2.9 (1 H, m), 3.27 (1 H, dd, J = 5, 15 Hz), 3.39 (1 H, dd, J = 6, 15 Hz), 3.52 (1 H, dd, J = 3, 12 Hz), 3.74 (3 H, s), 4.9-5.0 (1 H, m), 7.0-7.1 (1

3 H, m), 7.1-7.5 (10 H, m), 7.80 (2 H, dd, J = 1, 8 Hz), 9.15 (1 H, d, J = 8 Hz)

ジアステレオマーB:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.96 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.2-1.4 (1 H, m), 1.36 (9 H, s), 1.6-1.8 (1 H, m), 1.84 (2 H, q, J = 7 Hz), 2.0-2.1 (1 H, m), 2.1-2.6 (6 H, m), 2.95 (1 H, t, J = 11 Hz), 3.25 (1 H, dd, J = 5, 15 Hz), 3.33 (1 H, dd, J = 7, 15 Hz), 3.50 (1 H, dd, J = 4, 11 Hz), 3.75 (3 H, s), 4.8-4.9 (1 H, m), 6.98 (1 H, s), 7.12 (2 H, dd, J = 1, 7 Hz), 7.2-7.4 (10 H, m), 7.7-7.9 (2 H, m), 8.87 (1 H, d, J = 7 Hz)

実施例28

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミンエチルエステル シュウ酸塩

(1) N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミンエチルエステル

3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸及びL-グルタミンエチルエステルを用い、実施例5と同様にして表題化合物を得た。

ジアステレオマー混合物:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0.96 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.26 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.6-1.9 (3 H, m), 1.87 (1 H, q, J = 7 Hz), 1.88 (1 H, q, J = 7 Hz), 2.0-2.7 (9 H, m), 2.8-2.9 (1 H, m), 3.01 (0.5 H, t

, J = 12 Hz), 3.07 (0.5 H, t, J = 12 Hz), 3.5 - 3.7 (1 H, m), 3.78 (3 H, s), 4.1 - 4.2 (2 H, m), 4.5 - 4.6 (1 H, m), 5.39 (0.5 H, br s), 5.46 (0.5 H, br s), 6.47 (0.5 H, br s), 6.71 (0.5 H, br s), 7.1 - 7.5 (10 H, m), 8.82 (0.5 H, br d, J = 7 Hz), 9.20 (1 H, d, J = 8 Hz)

(2) N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - グルタミンエチルエステル シュウ酸塩

上記で得た N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - グルタミンエチルエステル (52 mg) の酢酸エチル (1 mL) 溶液にシュウ酸 (8 mg) を加えた。均一溶液になったのを確認後、減圧下に溶媒留去し、残留物にエーテル (6 mL) を加えて一晩攪拌した。粉末状の不溶物を濾取し、エーテルで洗浄し、減圧乾燥して、表題化合物を白色粉末として 53 mg 得た。

ジアステレオマー混合物：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.93 (1.5 H, t, J = 7 Hz), 0.94 (1.5 H, t, J = 7 Hz), 1.09 (1.5 H, t, J = 7 Hz), 1.25 (1.5 H, t, J = 7 Hz), 1.8 - 2.3 (8 H, m), 2.3 - 2.6 (2 H, m), 3.1 - 3.5 (5 H, m), 3.80 (1.5 H, s), 3.82 (1.5 H, s), 3.9 - 4.2 (3 H, m), 4.27 (0.5 H, dd, J = 5, 9 Hz), 4.39 (0.5 H, dd, J = 5, 9 Hz), 7.2 - 7.6 (10 H, m)

実施例 29

N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - グルタミンジエチルアミド シュウ酸塩

(1) N- [[3- [4-メトキシカルボニル-4- (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2-フェニル] プロピオニル] -L-グルタミンジエチルアミド

3- [4-メトキシカルボニル-4- (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2-フェニルプロピオン酸及びL-グルタミンジエチルアミドを用い、実施例5と同様にして表題化合物を得た。

ジアステレオマーA：

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0. 96 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 09 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 15 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 6-1. 8 (2H, m), 1. 87 (2H, q, J = 7 Hz), 2. 0-2. 2 (3H, m), 2. 2-2. 5 (5H, m), 2. 5-2. 7 (2H, m), 2. 8-3. 0 (1H, m), 3. 1-3. 7 (6H, m), 3. 78 (3H, s), 4. 8-4. 9 (1H, m), 5. 42 (1H, br s), 7. 08 (1H, br s), 7. 1-7. 5 (10H, m), 8. 07 (1H, d, J = 8 Hz)

ジアステレオマーB：

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 0. 96 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 11 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 19 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 5-1. 7 (2H, m), 1. 87 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 9-2. 1 (4H, m), 2. 1-2. 3 (1H, m), 2. 3-2. 5 (2H, m), 2. 53 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 2. 6-2. 7 (2H, m), 2. 7-2. 8 (1H, m), 3. 03 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3. 1-3. 5 (3H, m), 3. 5-3. 7 (2H, m), 3. 78 (3H, s), 4. 8-4. 9 (1H, m), 5. 23 (1H, br s), 6. 76 (1H, br s), 7. 1-7. 5 (10H, m), 8. 68 (1H, d, J = 8 Hz)

(2) N- [[3- [4-メトキシカルボニル-4- (フェニルプロピオニルア

ミノ) ピペリジン-1-イル] -2-フェニル] プロピオニル] -L-グルタミンジエチルアミド シュウ酸塩

上記で得たN-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル] -L-グルタミンジエチルアミド及びシュウ酸を用い、実施例28の(2)と同様にして表題化合物を得た。

ジアステレオマーA (白色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 00 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 15 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 93 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 8-2. 1 (4H, m), 2. 2-2. 3 (2H, m), 2. 4-2. 5 (2H, m), 3. 1-3. 5 (9H, m), 3. 81 (3H, s), 3. 8-3. 9 (1H, m), 4. 0-4. 1 (1H, m), 4. 81 (1H, dd, J = 5, 9 Hz), 7. 2-7. 6 (10H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3390, 2980, 2950, 1740, 1670, 1640, 1490, 1450, 1380, 1250, 1230, 1150, 1110, 1070, 1000, 950, 700.

ジアステレオマーB (白色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 10 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 28 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 7-1. 8 (1H, m), 1. 94 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 9-2. 1 (3H, m), 2. 1-2. 3 (2H, m), 2. 4-2. 6 (2H, m), 3. 1-3. 7 (9H, m), 3. 7-3. 8 (1H, m), 3. 82 (3H, s), 4. 0-4. 2 (1H, m), 4. 59 (1H, dd, J = 3, 10 Hz), 7. 2-7. 6 (10H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3400, 2980, 2940, 1730, 1650, 1540, 1490, 1450, 1380, 1260, 1230, 1210, 1140, 1110, 1070, 1000, 950, 700.

実施例 30

N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸5-ベンジルエステル トリフルオロ酢酸塩 (ジアステレオマーA)

実施例 19 で得た N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸5-ベンジル-1-t-ブチルエステルのジアステレオマーA (6.0 mg, 0.084 mmol) にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下に留去し、残留物にエーテルを加えて不溶物をデカンテーションにより除去した。

エーテル溶液を濃縮、乾固し、表題化合物を淡褐色アモルファスとして得た (5.7 mg、収率 88%)。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0.94 (3H, t, J = 7 Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 1.93 (2H, q, J = 7 Hz), 2.1-2.3 (1H, m), 2.3-2.6 (4H, m), 3.28 (1H, d, J = 4, 13 Hz), 3.3-3.6 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.84 (1H, dd, J = 10, 13 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 4, 10 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 5, 9 Hz), 5.06 (1H, d, J = 12 Hz), 5.11 (1H, d, J = 12 Hz), 7.2-7.6 (15H, m)

実施例 31

N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸1-ベンジルエステル (ジアステレオマーA)

実施例 20 で得た N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸1-ベンジル-5-t-ブチルエステルのジアステレオマーA

及びトリフルオロ酢酸を用い、実施例2と同様にして表題化合物を白色粉末として得た。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 93 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 8 - 2. 0 (3H, m) 1. 90 (2H, q, J = 7 Hz), 2. 1 - 2. 4 (5H, m), 2. 6 - 2. 8 (1H, m), 2. 62 (1H, dd, J = 3, 13 Hz), 2. 8 - 3. 0 (2H, m), 3. 1 - 3. 2 (1H, m), 3. 40 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3. 77 (3H, s), 3. 85 (1H, dd, J = 3, 11 Hz), 4. 55 (1H, dd, J = 4, 9 Hz), 5. 03 (1H, d, J = 12 Hz), 5. 08 (1H, d, J = 12 Hz), 7. 2 - 7. 5 (15H, m)

実施例3 2

〔〔3 - 〔4 - メトキシメチル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル〕 - 2 - フェニル〕 プロピオニルアミノ〕 酢酸 t - ブチル

参考例3の(2)で得た3 - [4 - メトキシメチル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 - フェニルプロピオン酸 (80 mg, 0.19 mmol) 及びグリシン t - ブチルエステル塩酸塩 (42 mg, 0.25 mmol) を用い、実施例5と同様にして表題化合物を無色油状物として得た (85 mg、収率 83 %)。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 0. 91 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 46 (9H, s), 1. 7 - 1. 9 (2H, m), 1. 79 (2H, q, J = 7 Hz), 2. 1 - 2. 3 (4H, m), 2. 46 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 2. 5 - 2. 6 (1H, m), 2. 7 - 2. 8 (1H, m), 3. 00 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3. 38 (3H, s), 3. 58 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 3. 8 - 4. 0 (2H, m), 4. 02 (2H, s), 7. 1 - 7. 3 (10H, m), 8. 60 (1H, br s)

実施例3 3

N - 〔〔3 - 〔4 - メトキシメチル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ) ピペ

リジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸ジベンジルエステル

3-[4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピベリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸(49mg, 0.12mmol)及びL-グルタミン酸ジベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩(75mg, 0.15mmol)を用い、実施例5と同様にして、表題化合物のジアステレオマーA(カラムクロマトグラフィーで先に溶出)を無色油状物として30mg(収率36%)、ジアステレオマーB(カラムクロマトグラフィーで後に溶出)を無色油状物として29mg(収率35%)得た。

ジアステレオマーA:

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.94 (3H, d, J=7Hz), 1.7-1.9 (3H, m), 1.82 (2H, q, J=7Hz), 2.0-2.6 (9H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.95 (1H, d, J=10, 12Hz), 3.41 (3H, s), 3.57 (1H, dd, J=4, 10Hz), 4.0-4.1 (2H, m), 4.6-4.7 (1H, m), 5.0-5.1 (2H, m), 5.11 (1H, d, J=12Hz), 5.17 (1H, d, J=12Hz), 7.1-7.4 (20H, m), 9.10 (1H, d, J=7Hz)

ジアステレオマーB:

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.94 (3H, d, J=7Hz), 1.6-1.7 (1H, m), 1.81 (2H, q, J=7Hz), 1.8-1.9 (2H, m), 1.9-2.0 (1H, m), 2.1-2.6 (8H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J=10, 12Hz), 3.40 (3H, s), 3.5-3.6 (1H, m), 4.00 (1H, d, J=10Hz), 4.04 (1H, d, J=10Hz), 4.6-4.7 (1H, m), 5.0-5.1 (2H, m), 5.10 (1H, d, J=12Hz), 5.17 (1H, d, J=12Hz), 7.1-7.4 (20H, m), 8.92 (1H, d, J=7Hz)

実施例 3 4

N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-ヒスチジン

(1) N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-(1-トリチル)ヒスチジンt-ブチルエステル

3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニルプロピオン酸(170mg, 0.388mmol)及びL-(1-トリチル)ヒスチジンt-ブチルエステル(195mg, 0.43mmol)を用い、実施例5と同様にして表題化合物をジアステレオマー混合物として得た(322mg、収率95%)。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ: 0.94(1.5H, t, J=7Hz), 0.95(1.5H, t, J=7Hz), 1.33(4.5H, s), 1.36(4.5H, s), 1.5-1.7(2H, m), 1.85(1H, q, J=7Hz), 1.86(1H, q, J=7Hz), 2.1-2.7(7H, m), 2.7-3.1(3H, m), 3.48(0.5H, dd, J=5, 9Hz), 3.56(0.5H, dd, J=4, 11Hz), 3.75(1.5H, s), 3.76(1.5H, s), 4.5-4.7(1H, m), 6.50(0.5H, s), 6.59(0.5H, s), 7.0-7.4(25H, m), 8.27(0.5H, d, J=8Hz), 8.81(1H, d, J=8Hz)

(2) N-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-ヒスチジン

上記で得たN-[[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-(1-トリチル)ヒスチジンt-ブチルエステルのジアステレオマー混合物(164mg, 0.188mmol)にトリフルオロ酢酸(1mL)を加え、室温で2

日間攪拌した。減圧下に反応混合物を濃縮乾固後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール／水 = 70 / 30 / 5）により精製し、表題化合物のジアステレオマーA（先に溶出）を33mg（収率30%）、ジアステレオマーB（後に溶出）を20mg（収率18%）得た。

ジアステレオマーA（白色粉末）：

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 93 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 8 - 2. 1 (2H, m), 2. 3 - 2. 5 (2H, m), 3. 1 - 3. 4 (7H, m), 3. 73 (1H, dd, J = 11, 13Hz), 3. 81 (3H, s), 4. 01 (1H, dd, J = 4, 11Hz), 4. 31 (1H, dd, J = 5, 8Hz), 6. 92 (1H, s), 7. 2 - 7. 6 (10H, m), 8. 42 (1H, s)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3420, 1730, 1670, 1600, 1490, 1450, 1380, 1250, 1200, 1130, 840, 800, 700

ジアステレオマーB（白色粉末）：

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 93 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 9 - 2. 0 (2H, m), 2. 4 - 2. 5 (2H, m), 2. 86 (1H, dd, J = 10, 16Hz), 3. 11 (1H, dd, J = 3, 13Hz), 3. 22 (1H, dd, J = 4, 16Hz), 3. 3 - 3. 6 (4H, m), 3. 80 (1H, dd, J = 11, 13Hz), 3. 81 (3H, s), 3. 99 (1H, dd, J = 3, 11Hz), 4. 57 (1H, dd, J = 4, 10Hz), 6. 61 (1H, s), 7. 2 - 7. 6 (10H, m), 8. 41 (1H, s)

実施例35～45

実施例13～18及び実施例22～26で得た化合物をそれぞれ用い、実施例6と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 3 5

N-メチル-N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]グリシン
白色粉末。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 93 (1. 8H, t, J = 7 Hz), 0. 94 (1. 2H, t, J = 7 Hz), 1. 8-2. 6 (6H, m), 2. 87 (1. 2H, s), 2. 98 (1. 8H, s), 3. 07 (1H, dd, J = 2, 13 Hz), 3. 1-3. 7 (5H, m), 3. 7-3. 9 (1H, m), 3. 81 (1. 2H, s), 3. 85 (1. 8H, s), 3. 98 (0. 6H, d, J = 18 Hz), 4. 18 (0. 6H, dd, J = 2, 11 Hz), 4. 4-4. 5 (0. 8H, m), 7. 2-7. 6 (10H, m)

実施例 3 6

N-エチル-N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]グリシン
白色粉末。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 63 (0. 6H, t, J = 7 Hz), 0. 9-1. 0 (3H, m), 1. 03 (2. 4H, t, J = 7 Hz), 1. 8-2. 1 (4. 8H, m), 2. 48 (0. 4H, brd, J = 15 Hz), 2. 63 (0. 8H, brd, 14 Hz), 2. 9-3. 7 (7. 2H, m), 3. 7-4. 0 (2. 6H, m), 3. 81 (0. 6H, s), 3. 87 (2. 4H, s), 4. 17 (0. 8H, dd, J = 1, 8 Hz), 4. 32 (0. 2H, d, J = 17 Hz), 4. 50 (0. 2H, dd, J = 3, 11 Hz), 7. 2-7. 6 (10H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3415, 2940, 1734, 1645, 1493, 1450, 1379, 1252, 1217, 1146, 1072, 1022, 987, 948, 808, 762, 703

実施例 3 7

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-フェニルアラニン

ジアステレオマーA (白色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 7 - 1. 9 (2H, m), 1. 92 (2H, q, J = 7 Hz), 2. 2 - 2. 3 (1H, m), 2. 3 - 2. 4 (1H, m), 2. 8 - 3. 0 (5H, m), 3. 1 - 3. 2 (1H, m), 3. 22 (1H, dd, J = 5, 14 Hz), 3. 41 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3. 79 (3H, s), 3. 85 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 4. 51 (1H, dd, J = 5, 9 Hz), 7. 0 - 7. 6 (15H, m)

ジアステレオマーB (白色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 8 - 2. 1 (2H, m), 1. 93 (2H, q, J = 7 Hz), 2. 3 - 2. 5 (2H, m), 2. 80 (1H, dd, J = 9, 14 Hz), 3. 03 (1H, dd, J = 3, 13 Hz), 3. 1 - 3. 4 (4H, m), 3. 4 - 3. 5 (1H, m), 3. 66 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3. 80 (3H, s), 3. 98 (1H, dd, J = 3, 11 Hz), 4. 53 (1H, dd, J = 4, 9 Hz), 6. 9 - 7. 6 (15H, m)

実施例 38

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-チロシン

ジアステレオマーA [白色粉末。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1) 精製において、先に溶出したジアステレオマー]

mp : 151 - 156 °C

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0. 94 (3H, t, J = 7

H_z), 1. 7-1. 8 (2H, m), 1. 91 (2H, q, J = 7 Hz), 2. 2-2. 4 (2H, m), 2. 8-3. 1 (7H, m), 3. 41 (1H, d, J = 10, 12 Hz), 3. 78 (3H, s), 3. 89 (1H, dd, J = 4, 10 Hz), 4. 44 (1H, dd, J = 5, 9 Hz), 6. 59 (2H, d, J = 8 Hz), 6. 92 (2H, d, J = 8 Hz), 7. 2-7. 6 (10H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 2958, 2945, 1736, 1655, 1595, 1516, 1493, 1452, 1383, 1300, 1255, 1236, 1173, 1146, 1072, 1003, 949, 827, 704, 417

ジアステレオマーB [白色粉末。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=10/1）精製において、後に溶出したジアステレオマー] :

mp : 154-159°C

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ : 0. 93 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 92 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 9-2. 0 (2H, m), 2. 3-2. 5 (2H, m), 2. 74 (1H, dd, J = 9, 14 Hz), 3. 03 (1H, dd, J = 4, 14 Hz), 3. 1-3. 5 (5H, m), 3. 73 (1H, dd, J = 10, 12 Hz), 3. 80 (3H, s), 4. 06 (1H, dd, J = 4, 10 Hz), 4. 5-4. 6 (1H, m), 6. 46 (2H, d, J = 8 Hz), 6. 72 (2H, d, J = 8 Hz), 7. 1-7. 6 (10H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3429, 2953, 1736, 1655, 1595, 1516, 1491, 1452, 1383, 1300, 1238, 1186, 1146, 1109, 1072, 1001, 949, 827, 704, 492, 417

実施例39

N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル〕-2-フェニル〕プロピオニル〕-L-アスパラギン酸

ジアステレオマー混合物（白色粉末）：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0.93 (1.5 H, t, J = 7 Hz), 0.94 (1.5 H, t, J = 7 Hz), 1.92 (1 H, q, J = 7 Hz), 1.93 (1 H, q, J = 7 Hz), 1.9-2.2 (2 H, m), 2.3-2.5 (2 H, m), 2.6-2.7 (1 H, m), 2.76 (0.5 H, dd, J = 6, 16 Hz), 2.90 (0.5 H, dd, J = 5, 16 Hz), 3.1-3.8 (6 H, m), 3.80 (1.5 H, s), 3.81 (1.5 H, s), 4.1-4.2 (1 H, m), 4.44 (0.5 H, dd, J = 5, 6 Hz), 4.56 (0.5 H, dd, J = 5, 6 Hz), 7.2-7.6 (10 H, m)

実施例 40

N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル〕-2-フェニル〕プロピオニル〕-D-グルタミン酸

ジアステレオマーA（白色粉末）：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0.93 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.92 (2 H, q, J = 7 Hz), 1.9-2.1 (3 H, m), 2.2-2.4 (5 H, m), 2.91 (1 H, dd, J = 4, 13 Hz), 2.9-3.2 (3 H, m), 3.3-3.4 (1 H, m), 3.62 (1 H, dd, J = 11, 13 Hz), 3.79 (3 H, s), 3.98 (1 H, dd, J = 4, 11 Hz), 4.33 (1 H, dd, J = 4, 9 Hz), 7.2-7.5 (10 H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3420, 3300, 2950, 1730, 1650, 1600, 1490, 1450, 1380, 1300, 1250, 1220, 1140, 700.

ジアステレオマーB（白色粉末）：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 94 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 8 - 1. 9 (1H, m), 1. 94 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 9 - 2. 0 (1H, m), 2. 0 - 2. 2 (4H, m), 2. 3 - 2. 4 (1H, m), 2. 5 - 2. 6 (1H, m), 3. 1 - 3. 2 (2H, m), 3. 3 - 3. 4 (2H, m), 3. 5 - 3. 6 (1H, m), 3. 74 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3. 81 (3H, s), 4. 05 (1H, dd, J = 3, 11 Hz), 4. 22 (1H, dd, J = 5, 9 Hz), 7. 2 - 7. 6 (10H, m)

実施例 4 1

N-〔〔3-〔4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル〕-2-フェニル〕プロピオニル〕-L-トリプトファン

ジアステレオマーA (白色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 93 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 3 - 1. 5 (1H, m), 1. 6 - 1. 7 (1H, m), 1. 89 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 9 - 2. 0 (1H, m), 2. 2 - 2. 3 (2H, m), 2. 5 - 2. 7 (3H, m), 2. 9 - 3. 0 (1H, m), 3. 01 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3. 19 (1H, dd, J = 7, 15 Hz), 3. 36 (1H, dd, J = 5, 15 Hz), 3. 73 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 3. 74 (3H, s), 4. 68 (1H, dd, J = 5, 7 Hz), 6. 95 (1H, s), 6. 9 - 7. 4 (10H, m), 7. 4 - 7. 6 (4H, m)

ジアステレオマーB (微褐色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 94 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 6 - 1. 7 (1H, m), 1. 90 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 8 - 2. 0 (1H, m), 2. 2 - 2. 4 (2H, m), 2. 91 (1H, dd, J = 3, 13 Hz), 2. 9 - 3. 4 (6H, m), 3. 52 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3. 77 (3H, s), 3. 94 (1H, dd, J =

3, 11 Hz), 4.61 (1 H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.78 (1 H, s), 6.9-7.6 (14 H, m)

実施例 4 2

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-D-トリプトファン
ジアステレオマーA (白色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.93 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.4-1.5 (1 H, m), 1.6-1.7 (1 H, m), 1.89 (2 H, q, J = 7 Hz), 1.9-2.0 (1 H, m), 2.2-2.3 (2 H, m), 2.5-2.7 (3 H, m), 2.9-3.0 (1 H, m), 3.03 (1 H, dd, J = 11, 13 Hz), 3.19 (1 H, dd, J = 7, 15 Hz), 3.35 (1 H, dd, J = 5, 15 Hz), 3.74 (3 H, s), 3.77 (1 H, dd, J = 4, 11 Hz), 4.67 (1 H, dd, J = 5, 7 Hz), 6.95 (1 H, s), 6.9-7.4 (10 H, m), 7.4-7.6 (4 H, m)

ジアステレオマーB (白色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.94 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.6-1.7 (1 H, m), 1.90 (2 H, q, J = 7 Hz), 1.8-2.0 (1 H, m), 2.2-2.4 (2 H, m), 2.91 (1 H, dd, J = 3, 13 Hz), 2.9-3.4 (6 H, m), 3.52 (1 H, dd, J = 11, 13 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.94 (1 H, dd, J = 3, 11 Hz), 4.60 (1 H, dd, J = 4, 8 Hz), 6.77 (1 H, s), 6.9-7.6 (14 H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3400, 2950, 1740, 1650, 1600, 1490, 1450, 1380, 1260, 1230, 740, 700.

実施例 4 3

N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ)ビペリシン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - L - プロリン

ジアステレオマーA (白色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.94 (3H, t, J = 7 Hz), 1.6 - 1.7 (1H, m), 1.8 - 2.1 (5H, m), 1.94 (2H, q, J = 7 Hz), 2.4 - 2.6 (2H, m), 3.0 - 3.2 (2H, m), 3.2 - 3.4 (2H, m), 3.4 - 3.5 (1H, m), 3.6 - 3.8 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.2 - 4.3 (2H, m), 7.2 - 7.6 (10H, m)

ジアステレオマーB (白色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.92 (3H, t, J = 7 Hz), 1.7 - 2.2 (8H, m), 2.6 - 3.2 (3H, m), 3.2 - 3.6 (5H, m), 3.7 - 3.9 (3H, m), 3.91 (3H, s), 4.1 - 4.2 (1H, m), 7.2 - 7.7 (10H, m)

実施例 4 4

N - [[3 - [4 - メトキシカルボニル - 4 - (フェニルプロピオニルアミノ)ビペリシン - 1 - イル] - 2 - フェニル] プロピオニル] - 3 - (2 - ナフチル) - L - アラニン

ジアステレオマーA (白色粉末) :

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.94 (3H, t, J = 7 Hz), 1.5 - 1.7 (2H, m), 1.89 (2H, q, J = 7 Hz), 1.9 - 2.0 (1H, m), 2.1 - 2.3 (1H, m), 2.5 - 2.8 (4H, m), 2.9 - 3.0 (1H, m), 3.0 - 3.4 (2H, m), 3.41 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 4.5 - 4.7 (1H, m), 7.0 - 7.8 (17H, m).

ジアステレオマーB（白色粉末）：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 93 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 7 - 1. 9 (2H, m), 1. 90 (2H, q, J = 7 Hz), 2. 2 - 2. 4 (2H, m), 2. 9 - 3. 0 (1H, m), 2. 99 (1H, d, J = 8, 13 Hz), 3. 0 - 3. 3 (3H, m), 3. 35 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 3. 3 - 3. 5 (1H, m), 3. 59 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 3. 78 (3H, s), 3. 95 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 4. 67 (1H, dd, J = 4, 8 Hz), 7. 0 - 7. 8 (1H, m).

実施例4 5

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-3-(4-ビフェニル)-L-アラニン

ジアステレオマーA（白色粉末）：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 90 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 6 - 1. 9 (2H, m), 1. 85 (2H, q, J = 7 Hz), 2. 1 - 2. 2 (1H, m), 2. 3 - 2. 4 (1H, m), 2. 7 - 2. 9 (4H, m), 3. 0 - 3. 2 (2H, m), 3. 2 - 3. 4 (2H, m), 3. 73 (3H, s), 3. 84 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 4. 57 (1H, br s) 7. 1 - 7. 6 (20H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3334, 2947, 1738, 1666, 1597, 1489, 1450, 1371, 1269, 1146, 1113, 1011, 957, 839, 808, 766, 733, 706, 630, 598

ジアステレオマーB（白色粉末）：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 91 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 8 - 2. 0 (4H, m), 2. 3 - 2. 5 (2H, m), 2. 86

(1 H, dd, J = 9, 14 Hz), 3.04 (1 H, dd, J = 4, 14 Hz), 3.1-3.4 (4 H, m), 3.4-3.6 (1 H, m), 3.68 (1 H, br t, J = 12 Hz), 3.79 (3 H, s), 3.9-4.1 (1 H, m), 4.60 (1 H, dd, J = 4, 9 Hz), 7.02 (2 H, d, J = 7 Hz), 7.1-7.6 (18 H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3448, 3059, 1736, 1662, 1595, 1491, 1452, 1383, 1255, 1146, 1072, 1009, 764, 733, 700

実施例 4 6

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン

実施例 21 で得た N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン t-ブチルエステルを用い、実施例 2 と同様にして白色粉末の表題化合物（ジアステレオマー混合物）を得た。

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ : 0.93 (1.5 H, t, J = 7 Hz), 0.94 (1.5 H, t, J = 7 Hz), 1.93 (1 H, q, J = 7 Hz), 1.94 (1 H, q, J = 7 Hz), 1.8-2.6 (8 H, m), 3.07 (0.5 H, dd, J = 4, 13 Hz), 3.1-3.8 (5.5 H, m), 3.80 (1.5 H, s), 3.81 (1.5 H, s), 4.02 (0.5 H, dd, J = 4, 11 Hz), 4.04 (0.5 H, dd, J = 3, 11 Hz), 4.19 (0.5 H, dd, J = 4, 8 Hz), 4.30 (0.5 H, dd, J = 4, 8 Hz), 7.2-7.6 (10 H, m)

実施例 4 7

N-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ビペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-3-(3-ベンゾチエニル)-L-アラニン

実施例27で得たN-[3-[4-メトキシカルボニル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ペペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-3-(3-ベンゾチエニル)-L-アラニンt-ブチルエステルを用い、実施例2と同様にして表題化合物を得た。

ジアステレオマーA(白色粉末)：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0.94 (3H, t, J = 7 Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 1.91 (2H, q, J = 7 Hz), 2.1-2.2 (1H, m), 2.3-2.4 (1H, m), 2.8-3.1 (5H, m), 3.2-3.6 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, dd, J = 4, 11 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 4, 10 Hz), 7.12 (1H, s), 7.21 (2H, dd, J = 2, 8 Hz), 7.2-7.4 (7H, m), 7.5-7.6 (3H, m), 7.8-7.9 (2H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3398, 3064, 1735, 1670, 1595, 1493, 1452, 1431, 1379, 1255, 1201, 1140, 1072, 1003, 949, 835, 800, 762, 704

ジアステレオマーB(白色粉末)：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0.93 (3H, t, J = 7 Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 1.92 (2H, q, J = 7 Hz), 2.4-2.5 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J = 10, 15 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 4, 13 Hz), 3.2-3.5 (6H, m), 3.77 (1H, br t, J = 11 Hz), 3.80 (3H, s), 4.02 (1H, dd, J = 3, 11 Hz), 6.78 (1H, s), 7.14 (2H, dd, J = 2, 8 Hz), 7.2-7.6 (12H, m)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3427, 1736, 1670, 1595, 1491, 1452, 1379, 1255, 1201, 1140, 1022, 1002, 949, 833, 798, 761, 704

実施例48

〔〔3-〔4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ〕酢酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例32で得た〔〔3-〔4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニルアミノ〕酢酸t-ブチル(85mg, 0.16mmol)にトリフルオロ酢酸(1.5mL)加え、室温で3時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下に留去し、残留物に酢酸エチル及びエーテルを加え、室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、エーテルで洗浄し、減圧乾燥して表題化合物を緑白色結晶として得た(62mg、收率66%)。

mp: 204-207°C

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.88 (2H, q, J=7Hz), 2.3-3.3 (9H, m), 3.43 (3H, s), 3.72 (1H, d, J=18Hz), 3.90 (1H, dd, J=10, 13Hz), 4.0-4.1 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=18Hz), 4.10 (1H, dd, J=4, 10Hz), 7.3-7.5 (10H, m)

IR (cm⁻¹, KBr): 3381, 2939, 1724, 1660, 1593, 1527, 1493, 1454, 1404, 1375, 1250, 1188, 1140, 1107, 970, 839, 796, 771, 723, 706, 515

実施例49

N-〔〔3-〔4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸

実施例33で得たN-〔〔3-〔4-メトキシメチル-4-(フェニルプロピオニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2-フェニル]プロピオニル]-L-グルタミン酸ジベンジルエステルを用い、実施例6と同様にして表題化合物を得た。

ジアステレオマーA（白色粉末）：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 91 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 86 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 9-2. 0 (1H, m), 2. 1-2. 4 (7H, m), 2. 9-3. 0 (1H, m), 3. 0-3. 2 (3H, m), 3. 2-3. 3 (1H, m), 3. 42 (3H, s), 3. 73 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 4. 0-4. 1 (3H, m), 4. 3-4. 4 (1H, m), 7. 2-7. 4 (10H, m)

ジアステレオマーB（淡黄色粉末）：

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ: 0. 91 (3H, t, J = 7 Hz), 1. 87 (2H, q, J = 7 Hz), 1. 8-1. 9 (1H, m), 2. 0-2. 5 (7H, m), 3. 1-3. 4 (5H, m), 3. 43 (3H, s), 3. 79 (1H, dd, J = 11, 13 Hz), 4. 00 (1H, d, J = 10 Hz), 4. 09 (1H, d, J = 10 Hz), 4. 1-4. 2 (1H, m), 4. 2-4. 3 (1H, m), 7. 3-7. 5 (10H, m)

実施例 50

（薬理実験）

I. 測定方法

(1) ヒトμ-オピオイド受容体に対する結合親和性

μ-オピオイド受容体に対する結合実験は、遺伝子導入によりCHO-K1細胞に発現させたヒトμ-オピオイド受容体 (GenBank Accession No. L25119) の膜標品 (RECEPTOR BIOLOGY INC.) を用いて行った。放射性リガンドには [³H] DAMGOを用いた。

被験物質存在下、膜標品と終濃度5nM [³H] DAMGOとを加え、22℃で2.5時間インキュベーションした。セルハーベスターを用いてGF/Bフィルターで吸引濾過し反応を止め、Tris-HCl緩衝液で洗浄した。膜に残存する放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。なお、 [³H] DAMGOの特異的結合量は、全結合量と非放

射性 n a l o x o n e 1 0 0 n M の存在下での結合量の差として算出した。

[³H] D A M G O の特異的結合に対する被験物質各濃度存在下での結合率を算出し、G r a p h P a d P r i s m にて I C₅₀ 値を求めた。

(2) 鎮痛作用 (酢酸ライジング法)

I C R 系雄性マウスを1群8～10匹として用いた。被験物質を皮下投与30分後に0.6%酢酸水溶液(0.1mL/10g体重)を腹腔内投与した。以後20分間に発現するライジング数を計測した。コントロール群の発現数に対する抑制率よりE D₅₀ 値を算出した。

(3) 末梢性および全身性μ-オピオイド受容体アンタゴニストによる拮抗試験

I C R 系雄性マウスを1群8匹として用いた。血液脳関門を通過しない末梢性μ-オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキソンメチオダイドあるいは全身性μ-オピオイド受容体アンタゴニストである塩酸ナロキソンの5mg/kgを腹腔内投与し、その10分後に被験物質を皮下投与した。20分後に0.6%酢酸水溶液を腹腔内投与(0.1mL/10g体重)し、以後の20分間に発現するライジング数を計測した。被験物質単独群のライジング抑制率とナロキソンメチオダイドあるいは塩酸ナロキソン前処置群の抑制率を比較した。

なお、この実験において、比較薬物として用いたフェンタニルの鎮痛作用は末梢性アンタゴニストの前処置で何ら影響を受けなかったが、全身性アンタゴニストの前処置により完全に消失した。一方、もう一つの比較薬物として用いたロペラミドの鎮痛作用は末梢性アンタゴニストによってほぼ完全に拮抗された。以上の結果より、フェンタニルの鎮痛作用は末梢のμ-オピオイド受容体に起因するのではなく、中枢のμ-オピオイド受容体を介して発現することが確認された。また、ロペラミドの鎮痛作用は末梢のμ-オピオイド受容体を介して発現することが確認された。

I I. 試験結果

試験結果

(1) μ - 受容体に対する結合実験

【表9】

被験物質	ジアステレオマー	$I C_{50}$ (nM)
フェンタニル		21
実施例4		26
実施例6	A	133
実施例8	A	59
実施例10	A/B = 1/1	32
実施例12		127
実施例28	A/B = 7/3	48
実施例29	A	42
実施例30	A	14
実施例31	A	57
実施例35		69
実施例37	A	19
実施例38	A	45
実施例40	B	22
実施例42	B	62
実施例44	A	18
実施例48		65

(2) 鎮痛作用

【表10】

被験物質	ジアステレオマー	ED ₅₀ (mg/kg, sc)
実施例4		0.25
実施例6	A	0.09
実施例8	A	0.82
実施例10	A/B = 1/1	0.56
実施例12		0.13
実施例28	A/B = 7/3	0.10
実施例29	A	0.18
実施例30	A	0.63
実施例31	A	0.47
実施例34	A	0.15
実施例38	A	0.20
実施例40	B	0.10
実施例49	A	0.43

(3) 末梢性および全身性 μ -オピオイド受容体アンタゴニストによる拮抗試験

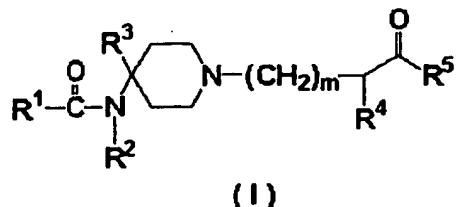
【表11】

被験物質	ジアステ レオマー	用量 (mg/kg, sc)	ライジング数の抑制率 (%)		
			被験物質 単独	全身性アン タゴニスト 前処置	末梢性アン タゴニスト 前処置
フェンタニ ル		0. 05	100	-21	99
ロペラミド		1. 0	68	-13	-12
実施例34	A	0. 45	68	未試験	7
実施例35		1. 3	72	未試験	15
実施例41	A	2. 1	70	未試験	10
実施例46	A/B = 1/1	0. 36	73	未試験	4

上記の表9及び10から本発明化合物は μ -受容体に対する結合親和性を有し、優れた鎮痛作用を有することが明らかになった。また、表11から、本発明化合物の鎮痛作用は末梢性であることが明らかとなった。

請求の範囲

1. 次の一般式 (I) で表される化合物、又はその塩。



(式中、R¹ は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、3 ~ 8 員環のシクロアルキル基、又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、R² は 1 ~ 3 個のハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、又はハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基から選択された基若しくは原子で置換されていても良いフェニル基を表し、

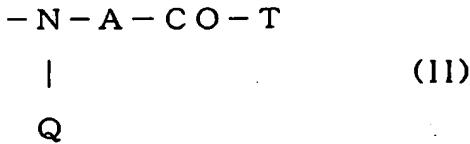
R³ は水素原子、炭素数 2 ~ 8 のアルコキシカルボニル基、又は炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基で置換されたメチル基を表し、

R⁴ は 1 ~ 3 個のハロゲン原子、炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、ニトロ基、シアノ基、又はアミノ基から選択された基若しくは原子で置換されていても良いフェニル基を表し、

R⁵ は置換されていても良いアミノ酸残基を表し、

そして、m は 1 又は 2 を表す。)

2. R⁵ が次の一般式 (II)



(式中、A はアミノ酸からカルボキシル基とアミノ基を除いた部分を表し、Q は水素原子又は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、そして T はヒドロキシ基、炭素数 2 ~ 10 のアルコキシ基、アリール部分の炭素数が 6 ~ 10 でアルキレン部分

の炭素数が1～6のアラルキルオキシ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、又は炭素数2～12のジアルキルアミノ基を表す。)

で表される請求の範囲第1項記載の化合物、又はその塩。

3. R^5 のアミノ酸残基が、グリシン、N-アルキルグリシン、アラニン、 β -アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、スレオニン、システイン、メチオニン、リジン、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、トリプトファン、ヒスチジン、プロリン、オキシプロリン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、チロシン、3-(2-ナフチル)アラニン、3-(3-ベンゾチエニル)アラニン、3-(4-ビフェニリル)アラニン若しくは γ -アミノ酪酸から選択された請求の範囲第1項又は第2項記載の化合物又はその塩。

4. R^2 がフェニル基である請求の範囲第1～3項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

5. R^4 がフェニル基である請求の範囲第1～4項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

6. R^3 が炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、又は炭素数1～6のアルコキシ基で置換されたメチル基である請求の範囲第1～5項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

7. m が1である請求の範囲第1～6項の何れかの項に記載の化合物、又はその塩。

8. R^1 が炭素数1～6のアルキル基である請求の範囲第1～7項の何れかの項に記載の化合物又はその塩。

9. 請求の範囲第1～8項の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有する鎮痛剤。

10. 鎮痛作用が末梢性である請求の範囲第9項記載の鎮痛剤

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C07D211/58, 211/66, 401/12, 409/12, A61K31/4468, 31/454,
31/4535, A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D211/58, 211/66, 401/12, 409/12, A61K31/4468, 31/454,
31/4535, A61P29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/45011 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 10 September, 1999 (10.09.99), & JP 2002-505332 A & EP 1058684 A1 & CA 2322136 A & AU 9932544 A1 & BR 9907953 A & BG 104686 A & NO 2000004432 A	1-10
A	WO 95/28931 A1 (MERCK & CO., INC.), 02 November, 1995 (02.11.95), & JP 9-512272 A & US 5434158 A & EP 758238 A1 & AU 9523915 A1	1-10
A	JP 8-337569 A (Sankyo Co., Ltd.), 24 December, 1996 (24.12.96), (Family: none)	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 17 June, 2003 (17.06.03)	Date of mailing of the international search report 01 July, 2003 (01.07.03)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/03948

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D 211/58, 211/66, 401/12, 409/12
 A61K 31/4468, 31/454, 31/4535, A61P 29/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D 211/58, 211/66, 401/12, 409/12,
 A61K 31/4468, 31/454, 31/4535, A61P 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/45011 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1999.09.10 & JP 2002-505332 A & EP 1058684 A1 & CA 2322136 A & AU 9932544 A1 & BR 9907953 A & BG 104686 A & NO 2000004432 A	1-10
A	WO 95/28931 A1 (MERCK & CO., INC.) 1995.11.02 & JP 9-512272 A & US 5434158 A & EP 758238 A1 & AU 9523915 A1	1-10

 C欄の続きをにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.06.03

国際調査報告の発送日

01.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

中木 亜希



4P 9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	JP 8-337569 A (三共株式会社) 1996.12.24 (ファミリーなし)	1-10

THIS PAGE BLANK (USPTO)